

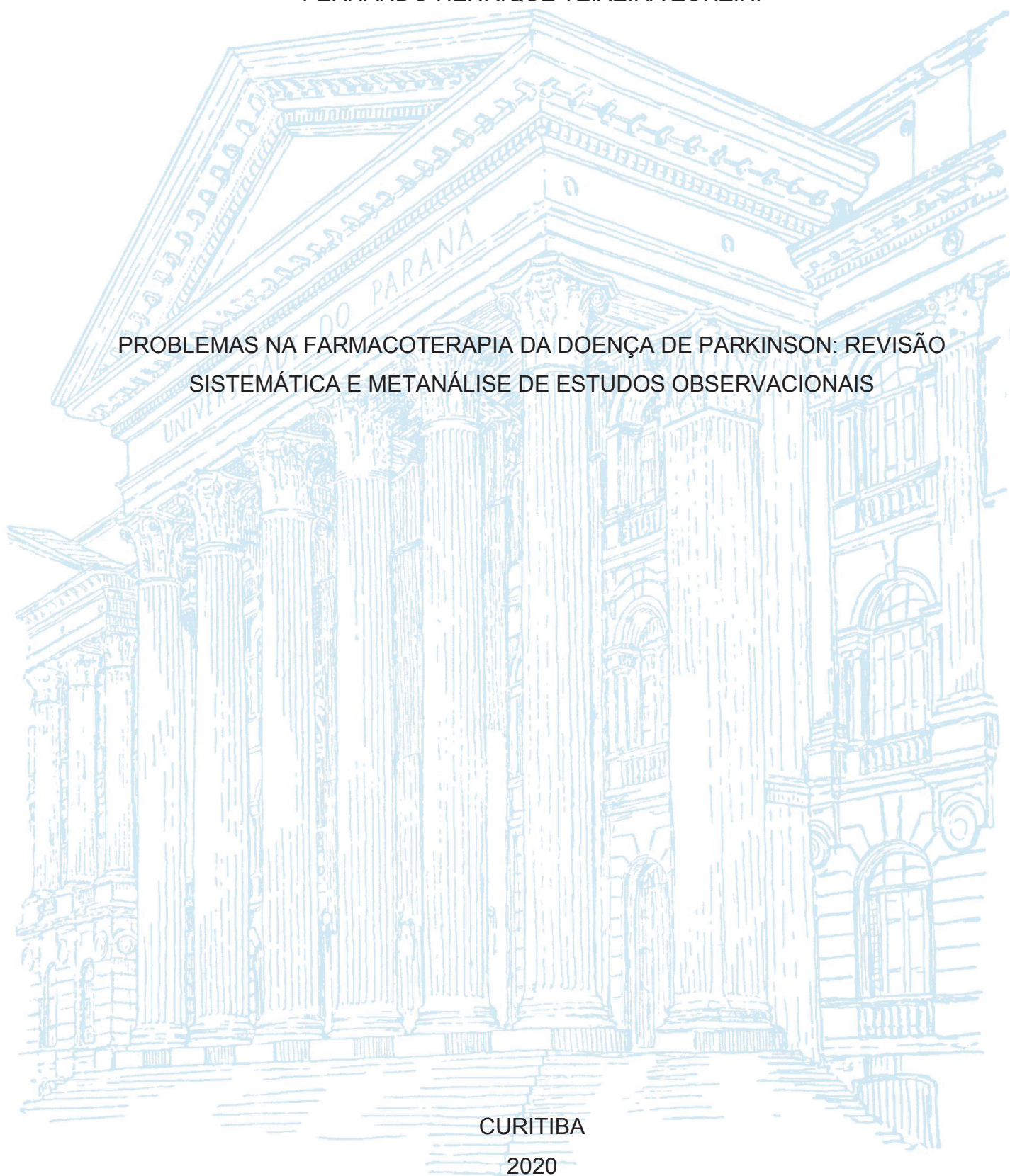
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDO HENRIQUE TEIXEIRA ZONZINI

PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

CURITIBA

2020



FERNANDO HENRIQUE TEIXEIRA ZONZINI

PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Michel Fleith Otuki

Coorientadora: Prof^a. Dra Maria Aparecida Barbato Frazão Vital

CURITIBA

2020

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Zonzini, Fernando Henrique Teixeira.

Problemas na farmacoterapia da doença de Parkinson: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. / Fernando Henrique Teixeira Zonzini. – Curitiba, 2020.
92 f. : il.

Orientador: Michel Fleith Otuki.

Coorientadora: Maria Aparecida Barbato Frazão Vital.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Farmacoepidemiologia. 2. Farmacoterapia. 3. Adesão. 4. Parkinson, Doença de - Terapia. I. Título. II. Otuki, Michel Fleith. III. Vital, Maria Aparecida Barbato Frazão. IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

CDD (20. ed.) 616.833



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FARMACOLOGIA -
40001016038P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FARMACOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **FERNANDO HENRIQUE TEIXEIRA ZONZINI** intitulada: **PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS**, sob orientação do Prof. Dr. MICHEL FLEITH OTUKI, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Julho de 2020.

Assinatura Eletrônica

08/07/2020 13:56:08.0

MICHEL FLEITH OTUKI

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

07/07/2020 15:01:03.0

MICHELE RECHIA FIGHERA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA)

Assinatura Eletrônica

06/07/2020 15:52:52.0

CRISTINA APARECIDA JARK STERN

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Centro Politécnico - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531990 - Tel: (0xx41)3361-1693 - E-mail: pgfarmacologia@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 45076

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 45076

Aos meus pais Evandro e Noeli, meu porto seguro
À Aline, minha eterna companheira e incentivadora
Dedico este trabalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, acima de tudo, por sempre guiar e iluminar meu caminho.

Aos meus pais, por me fazerem acreditar que a educação é capaz de mudar o mundo e as pessoas que nele vivem. Agradeço por todo o apoio que me deram, por abdicarem muitas vezes de seus planos para cuidar dos meus, por orações que nos unem sempre e por compartilharem minha trajetória sempre prontos para me aconselhar.

À minha eterna companheira Aline Letícia Kozak, obrigado por estar sempre ao meu lado, apoiando e vivenciando todos os momentos pelos quais passei. Você é um exemplo de pessoa e profissional, obrigado por me fazer uma pessoa melhor.

Ao Professor Michel Fleith Otuki, por me acolher no Departamento de Farmacologia e estimular o desenvolvimento da pesquisa, permitindo que fosse realizada ainda em seu laboratório.

À Professora Maria Aparecida Barbato Frazão Vital, por compartilhar seu conhecimento e pela serenidade que me transmitiu neste período de introdução ao mundo da ciência.

Aos meus amigos do laboratório LAFPELL, sou grato pela ajuda, incentivos, momentos de confraternização e muitas risadas. Todos vocês com quem convivi neste período foram importantes nesta etapa.

Ao meu amigo Maycon Eduardo Matias, colega de profissão, conselheiro, cientista e profissional ímpar. Obrigado pela dedicação e auxílio no desenvolvimento de cada etapa do mestrado, além da amizade e aprendizado compartilhado nos últimos anos.

Ao meu amigo Kauê César Sá Justo pela parceria em projetos, pelas confraternizações e por partilhar seu conhecimento profissional.

Ao meu amigo Fernando Tessaro pelo companheirismo de sempre.

À Inajara Rotta pelo conhecimento compartilhado.

Aos meus colegas servidores do Departamento de Farmacologia por me auxiliarem e compreenderem todas as vezes que precisei conciliar atividades.

Às agências de fomento - CAPES, CNPq e Fundação Araucária – que financiam pesquisas no Departamento de Farmacologia.

À Universidade Federal do Paraná, meu local de trabalho e fonte de conhecimento.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que afeta principalmente funções motoras devido à morte de neurônios dopaminérgicos. A terapia com Levodopa surgiu em 1967 e ainda é a principal alternativa farmacoterapêutica para o controle de alguns sintomas da doença, mas com a progressão da DP outros fármacos são necessários para controlar os sintomas motores e não motores. Portanto, o tratamento da DP pode resultar no uso de múltiplos medicamentos e isto pode favorecer o aparecimento de problemas na farmacoterapia, tais como interações medicamentosas, eventos adversos e não adesão. Assim, uma revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais foi realizada de acordo com as recomendações e diretrizes da *Cochrane's Collaboration, Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) e com a ferramenta de auxílio *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para identificar e descrever os problemas mais comuns na farmacoterapia e suas prevalências. Foram incluídos estudos observacionais, publicados sem restrição inicial de período até agosto de 2019, para investigação de problemas na farmacoterapia em pacientes com DP. Três mil trezentos e cinquenta artigos foram avaliados de forma independente, 12 estudos foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão, sendo 7 incluídos na metanálise. Uma alta prevalência de problemas na farmacoterapia foi observada em diferentes estudos. A não adesão (NA), o uso de fármacos inadequados e a falha terapêutica foram os problemas mais comuns no tratamento da DP. O evento de NA é o mais prevalente e pode ser responsável pelo agravamento de outros sintomas.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia. Prevalência. Não adesão. Farmacoterapia. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that affects mainly motor functions due to the death of dopaminergic neurons. Therapy with Levodopa arose in 1967, and it is still the pharmacotherapeutic cornerstone for controlling some symptoms of the disease, but with the progression of PD, other drugs are needed for controlling motor and non-motor symptoms. Therefore, the pharmacotherapy of PD might result in the use of multiple medicines and incur a higher incidence of drug therapy problems (DTP) such as drug interactions, adverse events, and non-adherence. Thus, a systematic review and meta-analysis of observational studies was performed according to Cochrane's Collaboration, Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) recommendations and guidelines and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) aid tool, to identify and describe the most common DTP and their prevalence. We included observational studies published without initial period restriction until August 2019, for investigation of DTP in patients with PD. Three thousand three hundred and fifty articles were independently evaluated, and 12 studies were selected after applying the inclusion criteria, and 7 were included for meta-analysis. A high prevalence of DTP was observed in different studies. Non-adherence (NA), use of inappropriate drugs, and therapeutic failure were the most common DTP in the treatment for PD. The NA event is the most prevalent and may be responsible for the worsening of symptoms.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Prevalence. Non-adherence. Pharmacotherapy. Parkinson's disease.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - SINTOMAS CLÍNICOS ASSOCIADOS À PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON	18
FIGURA 2 - PROPOSTA DE UMA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA	26
FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	33
FIGURA 4 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON.....	36
FIGURA 5 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON – SUBGRUPOS: NÃO ADESÃO VS DEMAIS PROBLEMAS	36
FIGURA 6 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON POR TIPO DE ESTUDO	37
FIGURA 7 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON POR LOCAL DE ESTUDO	38
FIGURA 8 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON POR NÚMERO DE PARTICIPANTES...	38
FIGURA 9 - GRÁFICO DE FUNIL PARA DETECÇÃO DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO NA METANÁLISE DE PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON.....	39

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - RESUMO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS USANDO A ESCALA NEWCASTLE–OTTAWA	34
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	35
TABELA 3 - PRINCIPAIS ACHADOS EM PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AMPc	- Adenosina monofosfato cíclico
AVC	- Acidente vascular cerebral
COMT	- Catecol-O-metiltransferase
DP	- Doença de Parkinson
EM	- Erro de medicação
FT	- Falha terapêutica
IM	- Interação medicamentosa
IMAO-B	- Inibidores da monoamina oxidase do tipo B
IPA	- <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MI	- Medicamento inapropriado
MTM	- Revisão de farmacoterapia (<i>Medication therapy management</i>)
NA	- Não adesão
NMDA	- N-metil-D-aspartato
NOS	- Escala Newcastle-Ottawa
PRISMA	- Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses</i>)
PRM	- Problema relacionado a medicamento
RAM	- Reação adversa a medicamento
REM	- Movimento rápido dos olhos (<i>Rapid eye movement</i>)
RNM	- Resultado negativo associado ao medicamento
SNpc	- Substância negra <i>pars compacta</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 DOENÇA DE PARKINSON: ASPECTOS GERAIS	16
1.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON	17
1.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	18
1.4 PROCESSOS DA FARMACOTERAPIA.....	21
1.4.1 Seleção	21
1.4.2 Administração.....	21
1.4.3 Biofarmacêutico.....	21
1.4.4 Processo farmacocinético	22
1.4.5 Processo farmacodinâmico	22
1.4.6 Resultados terapêuticos	22
1.5 PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA.....	22
1.5.1 Erro de medicação	23
1.5.2 Falha terapêutica.....	24
1.5.3 Interação medicamentosa	24
1.5.4 Medicação inapropriada	24
1.5.5 Não Adesão.....	24
1.5.6 Reação adversa a medicamento.....	25
1.6 SERVIÇOS DE REVISÃO DE FARMACOTERAPIA.....	25
1.7 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.....	26
1.8 ESTUDOS OBSERVACIONAIS	27
1.9 JUSTIFICATIVA	28
1.10 OBJETIVOS	29
1.10.1 Objetivo geral	29
1.10.2 Objetivos específicos.....	29
2. MATERIAIS E MÉTODOS	30
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	30
2.2 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS	30
2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	31
2.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	31
2.5 COLETA DE DADOS	32

2.6 SÍNTESE DE DADOS	32
3. RESULTADOS	33
3.1 ETAPAS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	33
3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E RESULTADOS	34
4. DISCUSSÃO	40
4.1 METANÁLISE	41
4.2 NÃO ADESAO	42
4.3 MEDICAMENTO INAPROPRIADO, REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO, ERRO DE MEDICAÇÃO E INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	44
4.4 FALHA TERAPÊUTICA	46
4.5 SISTEMAS DE REVISÃO DE FARMACOTERAPIA	48
4.6 LIMITAÇÕES	48
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
5.1.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	50
6. REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	60
APÊNDICE 2 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	68
APÊNDICE 3 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE	70
APÊNDICE 4 - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS PARA EXCLUSÃO APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA	72

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE PARKINSON: ASPECTOS GERAIS

A doença de Parkinson (DP) foi descrita inicialmente por James Parkinson no ano de 1817 em seu trabalho intitulado "Ensaio sobre a paralisia agitante", no qual contém o relato de seis pacientes que apresentavam movimentos involuntários trêmulos, força muscular diminuída, curvatura de tronco anterior e distúrbio de marcha. Os destaques dessa publicação ainda são considerados marcadores da doença: bradicinesia, rigidez com roda dentada e tremor de repouso. Ao longo do tempo, foi demonstrado que além dos sintomas motores, os pacientes portadores da DP frequentemente apresentam outras condições, como disfunção autonômica, distúrbios olfativos, depressão, ansiedade, apatia, demência e complicações psiquiátricas que podem estar relacionadas ao tratamento, podendo apresentar-se, inclusive, junto aos primeiros sintomas da DP (TYSNES; STORSTEIN, 2017) (POEWE et al., 2017).

Desde então, a DP é o distúrbio do movimento mais comum, a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo e sua incidência parece variar de acordo com a raça e a etnia (VAN DEN EEDEN et al., 2003). Na Europa, uma revisão sistemática demonstrou prevalência da DP com valores variando de 0,01% a 6,56% nas populações de 10 países em 39 estudos (VON CAMPENHAUSEN et al., 2005). Na China, os valores variam de 0,002% a 0,07%, com destaque para o maior número de casos entre homens e aumento da prevalência entre os mais idosos, atingindo 1,67% da população com 80 anos ou mais (MA et al., 2014). Estima-se que a prevalência global da DP seja de 0,3%, sendo mais incidente após 65 anos e menos frequente antes de 50 anos (PRINGSHEIM et al., 2014).

Sua etiologia é considerada idiopática, entretanto alguns fatores estão associados como desencadeadores da doença, dentre eles estão a exposição a pesticidas, consumo de produtos lácteos, histórico de melanoma e lesão cerebral traumática. A associação com tabagismo, consumo de cafeína, concentrações séricas elevadas de urato, prática de atividades físicas e consumo de anti-inflamatórios não esteroidais como o ibuprofeno estão entre os fatores hoje considerados protetores (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016).

O diagnóstico é clínico e utiliza critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, que institui que para confirmação da DP o paciente deve apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia) acompanhada de pelo menos rigidez

muscular ou tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente. Além disso, estes devem acompanhar ao menos três critérios de suporte positivos: início unilateral, boa resposta à levodopa, condição progressiva, entre outros. Por último, critérios negativos para DP (sugestivos de outras formas de parkinsonismo) devem ser observados e, quando presentes, descartam o diagnóstico. Dentre eles estão história de acidente vascular cerebral (AVC) de repetição, demência precoce, história definida de encefalite e parkinsonismo farmacológico com uso de antipsicóticos (HUGHES et al., 1992).

1.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

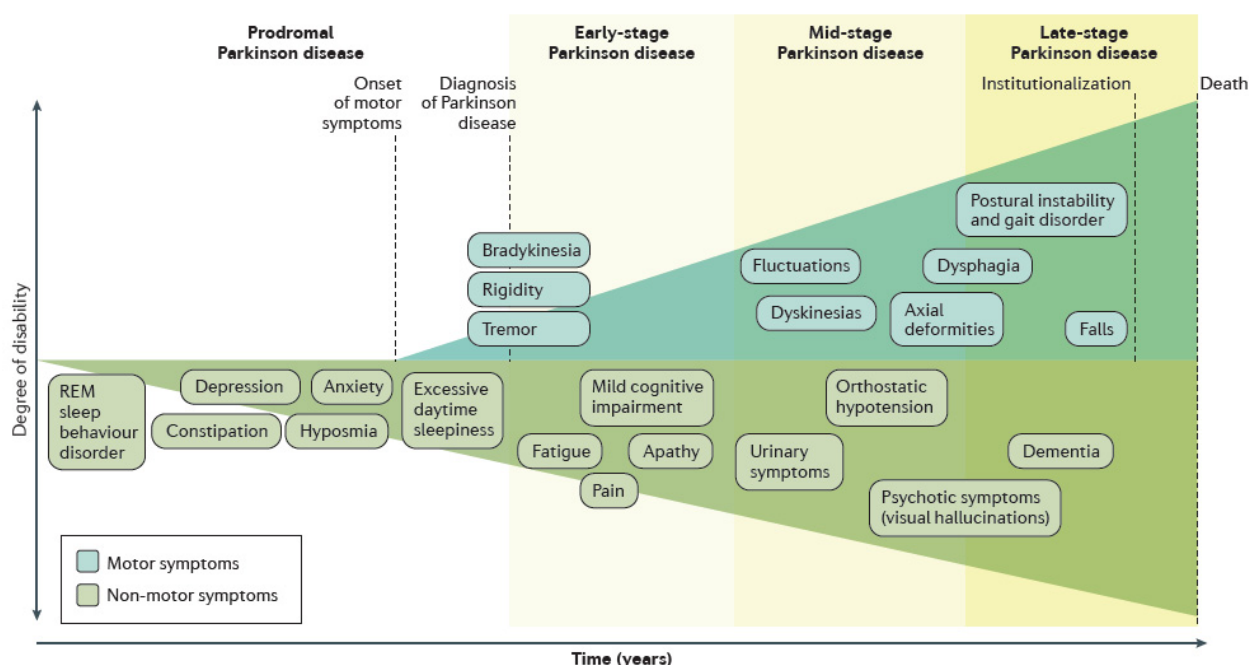
A fisiopatologia da DP não é totalmente elucidada. Sabe-se que há uma redução progressiva neurônios dopaminérgicos mesencefálicos ricos em neuromelanina em áreas específicas da substância negra acompanhado de um acúmulo de α -sinucleína intracitoplasmática, sendo possível sua visualização microscópica e os agrupados são denominados como corpos de Lewy (DICKSON et al., 2009). A morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNpc) é o que possivelmente ocasiona os sintomas cardinais da DP: bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural (POEWE et al., 2017). Sintomas estes que são atenuados pela reposição da dopamina através da administração do fármaco levodopa introduzido na prática clínica em 1967 (LEWITT; FAHN, 2016), hoje também reconhecido como uma ferramenta para diagnóstico da doença (POSTUMA et al., 2015).

A proposta de que há regiões com características neuroanatômicas e neuroquímicas específicas para facilitar, dificultar e reforçar comportamentos motores contínuos possibilitou a exemplificação do dano causado por diminuição do neurotransmissor dopamina em algumas regiões. A hipótese mais aceita hoje é que a ausência de estimulação de receptores estriatais dopaminérgicos do tipo D1 - acoplados à proteína $G_{s\alpha}/G_{olf\alpha}$ que demonstram efeito excitatório por ativarem a adenilato ciclase promovendo aumento dos níveis intracelulares do adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e proteína quinase A - e D2 - acoplados a $G_{i\alpha}/G_{o\alpha}$ com efeito inibitório por reduzir níveis de AMPc - altera o funcionamento dos gânglios da base, que compõem a circuitaria de conexões tálamo-corticais e são responsáveis por planejamento e execução da função motora. Assim, o déficit na via nigroestriatal altera a modulação dopaminérgica das vias 1) direta: facilitadoras do movimento e 2) indireta: dificultadoras do movimento, influenciadas por estímulo de receptores D1 e D2 respectivamente. Deste modo, a diminuição de atividade da via direta, seguida de aumento de disparos na via indireta

resultaria em inibição talâmica excessiva, dificultando o início de cada movimento (bradicinesia) (GALVAN; DEVERGNAS; WICHMANN, 2015).

Os sintomas motores, apesar de ilustrarem classicamente a DP, estão acompanhados de outras condições que afetam o grau de incapacidade dos pacientes acometidos (FIGURA 1). A classificação didática das fases da DP em prodrômica, estágios iniciais, intermediários e avançados sinaliza para a mudança de denominação da condição que até então era tratada como neurológica passando a ser sistêmica. As hipóteses estão apoiadas em sintomas descritos que antecedem o diagnóstico e evoluem paralelamente com complicações motoras (REICH; SAVITT, 2019).

FIGURA 1 - SINTOMAS CLÍNICOS ASSOCIADOS À PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON



FONTE: Adaptado de POWE *et al*, 2017 (POEWE *et al.*, 2017)

LEGENDA: O diagnóstico da doença de Parkinson (DP) ocorre com o início de sintomas motores (estágio inicial da DP), tipicamente no final dos 50 anos, mas pode ser precedido por uma fase prodrômica de anos ou até décadas, caracterizada por sintomas não motores específicos (DP prodrômica). Sintomas não motores se tornam cada vez mais prevalentes e notáveis durante o curso da doença, mas pode estar presente em grau variável em todas as fases da DP. Incapacidade progressiva da DP é causada pela combinação desses problemas não motores com o aumento da severidade das características motoras cardinais, desenvolvimento de complicações motoras induzidas por levodopa (estágio intermediário da DP) e a evolução do sintomatologia motora pouco responsiva à levodopa, como instabilidade postural, distúrbios de marcha (incluindo congelamento) e disfagia (DP em estágio avançado). REM: *rapid eye movement*.

1.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Por se tratar de doença degenerativa crônica, a farmacoterapia tornou-se a alternativa mais bem sucedida para controlar sintomas e visa restaurar a função dopaminérgica além de retardar a progressão da morte neuronal.

Com esta estratégia, a levodopa - molécula precursora da dopamina - foi a primeira opção terapêutica eficaz para o tratamento. A reposição do neurotransmissor dopamina atenuaria os sintomas motores por estimulação de receptores dopaminérgicos estriatais. Uma das principais características deste fármaco é o seu tempo de meia-vida curto, cerca de 90 minutos. Quando associada a um inibidor da dopa-descarboxilase como já utilizado em sua preparação comercial, o medicamento é capaz de penetrar no sistema nervoso central onde exerce sua função terapêutica.

Nas fases iniciais da DP, a utilização deste medicamento é, na maioria das vezes, muito bem sucedida. O uso de duas a quatro doses diárias permite um efeito homogêneo e estável durante as 24 horas do dia. A hipótese proposta é que nas fases iniciais, ainda existe uma reserva de neurônios dopaminérgicos “sobreviventes”. Nesta fase, portanto, com a entrada de levodopa no cérebro, parte é convertida em dopamina dentro do neurônio e estocada em vesículas para ser utilizada posteriormente, enquanto outra parte é convertida em dopamina e utilizada imediatamente no terminal sináptico. Com o passar do tempo, a reserva de neurônios dopaminérgicos se esgota, e a maior parte da levodopa passa a ser convertida fora do neurônio dopaminérgico, assim, o tempo de efeito terapêutico passa a ser quase o mesmo de sua meia-vida. Este fenômeno passou a ser conhecido como encurtamento de efeito, ou *wearing-off*. Além disso, a estimulação de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos a partir da administração de levodopa é diferente da que ocorre em condições fisiológicas.

Nos pacientes não parkinsonianos, a estimulação sobre receptores dopaminérgicos estriatais ocorre de forma tônica, contínua e sem grandes oscilações ao longo do período ativo do paciente. Na estimulação intermitente, pulsátil, não fisiológica, há uma modificação no citoplasma do neurônio pós sináptico, levando a um processo de fosforilação de proteínas que alteram a expressão de outros receptores como os de N-metil-D-aspartato (NMDA). Com isso, há ocorrência de disparos neuronais no estriado, modificando todo o funcionamento do circuito dos núcleos da base e ocasionando oscilações motoras (*on-off*) e discinesias – distúrbios de movimentos caracterizados por aumento de atividades motoras involuntárias (CALON et al., 2003) (BERTOLUCCI; SCHOR, 2011). Por este motivo, com o desenvolvimento de complicações relacionadas a oscilações na resposta causadas principalmente por suas características farmacocinéticas, deu-se início à busca de outras classes que restabeleçam a estimulação dopaminérgica fisiológica neurológica pré e pós-sináptica (CENCI, 2014). Entretanto, as ações da levodopa ainda requerem estudos futuros, visto que existem outras teorias que

indicam mecanismos alternativos como o envolvimento de neurônios serotoninérgicos com “falsos” neurotransmissores para o aparecimento de flutuações motoras e outras complicações incidentes ao longo do tratamento (CHAGRAOUI et al., 2019) (ESHRAGHI et al., 2020) (SELLNOW et al., 2020).

Os agonistas dopaminérgicos (pramipexol, rotigotina, ropirinol e apomorfina) possuem tempo de meia-vida prolongado e tiveram uso consolidado por menor incidência de complicações motoras, parcialmente explicada por menor estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos. Porém sua eficácia e tolerabilidade são consideravelmente menores quando comparados à levodopa. O aparecimento de náuseas, vômitos, hipotensão ortostática e sintomas neuropsiquiátricos são os principais problemas que ocorrem no início do tratamento (CONNOLLY; LANG, 2014).

O aumento da atividade glutamatérgica em projeções de fibras estriatais causado pelo tratamento a longo prazo com levodopa (CALON et al., 2003) pode ser controlado com amantadina. Inicialmente usada como antiviral, possui propriedades antagonistas dos receptores glutamatérgicos nos receptores NMDA, além de exercer ação dopaminérgica indireta de ação moderada por atuar aumentando a liberação de dopamina nos locais de armazenamento e possivelmente bloqueando a recaptação de dopamina pelos terminais pré-sinápticos (VERHAGEN METMAN et al., 1998).

Na sequência, diferentes classes e medicamentos foram reconhecidos como parte do arsenal terapêutico para manutenção do tratamento. Entre os principais estão inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e da dopa descarboxilase que aumentam a penetração de levodopa no sistema nervoso central impedindo sua conversão na periferia, inibidores da monoamina oxidase do tipo B (IMAO-B) e anticolinérgicos (POEWE et al., 2017) . Os IMAO-B como selegilina e rasagilina retardariam a necessidade de terapia com levodopa em média por 9 meses (com atribuição de possível caráter neuroprotetor) além proporcionarem efeitos sintomáticos discretos. Possuem poucos efeitos adversos quando administrados sem levodopa e, se administrados concomitantemente, há possibilidade de utilização de menores doses de levodopa (atenuando uma toxicidade dopaminérgica) (SZÖKŐ et al., 2018). Por último, o uso de anticolinérgicos também pode servir como alternativa, visto que há uma sobreposição de eferências colinérgicas na ausência de neurônios dopaminérgicos e assim, o antagonismo nestes receptores trazem alguns benefícios. Porém, têm sido cada vez menos utilizados, embora possuam ação razoável sobre o tremor de repouso em estágios iniciais da DP.

Os efeitos autonômicos sistêmicos como constipação, xerostomia e retenção urinária são alguns que ocasionam abandono do tratamento (CONNOLLY; LANG, 2014).

1.4 PROCESSOS DA FARMACOTERAPIA

Quando o paciente se encontra com sintoma, doença ou alteração em exames laboratoriais e busca, normalmente após atendimento com profissional de saúde, utilizar medicamentos com finalidade de prevenção ou controle dos eventos, dá-se início a um processo chamado farmacoterapia. Este, por sua vez, é constituído de etapas que vão desde a seleção do fármaco até obtenção de resultados terapêuticos, que podem ser positivos ou negativos. As etapas descritas por OTUKI e colaboradores em 2013 são interdependentes e interferem nos desfechos clínicos da condição tratada ou na saúde geral do indivíduo (OTUKI; CORRER; DE SOUZA, 2013).

1.4.1 Seleção

Como garantia de individualização da terapia, a definição do medicamento e regime terapêutico devem observar o contexto da indicação clínica específica. Fisiopatologia, história mórbida pregressa, tratamentos anteriores ou em andamento e questões sociais como custo e dificuldades de acesso são pontos a serem observados no raciocínio clínico para seleção. A partir deste ponto, de acordo com indicação clínica, formas farmacêuticas adequadas e definição de regime terapêutico - dose, frequência e duração - a farmacoterapia é proposta.

1.4.2 Administração

O segundo processo reflete principalmente atitudes do paciente quanto à utilização do medicamento prescrito. Termos como *compliance* (submissão ou obediência a instruções médicas), *adherence* (adesão, ou proatividade em cumprir plano terapêutico), e *persistence* (persistência, quanto tempo de cumprimento ininterrupto) são utilizados como garantia de que o medicamento prescrito foi administrado. Diversas formas e apresentações farmacêuticas disponíveis, estado geral do paciente e ambiente nele inserido são fatores que interferem nesta etapa.

1.4.3 Biofarmacêutico

O fármaco administrado precisa ser liberado no local de administração para exercer ação farmacológica, por isso as formas farmacêuticas e seus aspectos físico-químicos

podem influenciar no efeito desejado. Fatores dependentes da fabricação (qualidade do medicamento), armazenamento e manipulação indevidos (comprometimento da integridade do produto farmacêutico) e características individuais fisiológicas (alteração em motilidade ou pH gastrintestinal) podem, portanto, influenciar nas etapas de desintegração e dissolução que garantem a chegada do princípio ativo até o local onde deve ser absorvido.

1.4.4 Processo farmacocinético

As etapas de absorção, distribuição, biotransformação e excreção sucedem a administração e possuem dentre outras funções, garantir que a concentração plasmática do fármaco se mantenha na considerada faixa terapêutica. Isso evita risco de toxicidade e inefetividade. A chegada na corrente sanguínea, seu transporte ao local de ação e preparo para eliminação representam a cinética dos agentes administrados e alterações (esperadas ou não) podem alterar o efeito terapêutico desejado.

1.4.5 Processo farmacodinâmico

A interação de moléculas exógenas com estruturas biológicas é responsável em grande parte por alteração de estado condição atual, seja ela patológica ou não. Níveis de atuação, alvos moleculares e fatores que podem influenciar no processo farmacodinâmico devem ser considerados para se prever o efeito em sistemas do organismo. Interações medicamentosas, genética e características individuais são fatores que podem influenciar nesta etapa.

1.4.6 Resultados terapêuticos

O processo consiste em desfechos observados através de resultados terapêuticos positivos ou negativos. Os positivos são descritos quando se alcançam os objetivos propostos ao início da farmacoterapia (ex: normoglicemia em diabetes). Já os negativos, podem ser observados quando há falha terapêutica (ex: pressão arterial acima dos valores de referência em hipertensão) ou produção de efeitos indesejados.

1.5 PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA

A obtenção de resultados terapêuticos desejados se relaciona com quatro características de uma farmacoterapia ideal. 1) necessidade: garante que o paciente utiliza todos os medicamentos de que necessita e que não faz uso de nenhum medicamento

desnecessário. 2) adesão terapêutica: existe a compreensão por parte do usuário em se cumprir o tratamento e com a concordância, o mesmo adere ao tratamento proposto com postura ativa. 3) efetividade: há alcance de metas terapêuticas de acordo com regime posológico proposto. 4) segurança: não surgem novos problemas de saúde decorrentes da farmacoterapia e os já existentes não são agravados (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2004).

As características citadas encontram-se sob a dimensão dos problemas relacionados a medicamentos (PRMs). Este termo veio para descrever eventos que causam danos durante o processo de obtenção de cura ou prevenção de doenças por meio de medicamentos (STRAND et al., 1990). A literatura apresenta diferentes definições e classificações de PRMs (STRAND et al., 1990) (MEYBOOM; LINDQUIST; EGBERTS, 2000), associando-os a outros eventos como reações adversas a medicamentos (RAMs), erros de medicação (EM) dentre outros. Em trabalho de revisão, 14 classificações de PRMs foram propostas e mais uma vez foi demonstrado que resultados terapêuticos adversos podem ser segmentados e nomeados distintamente (VAN MIL et al., 2004).

Como forma de diferenciar o evento (problema) do desfecho (dano), o termo resultado negativo associado a medicamento (RNM) foi proposto, sendo definido como desfecho terapêutico não adequado ao objetivo da farmacoterapia e associado ao uso ou à falha no processo de utilização de medicamentos (CONSENSO, 2007).

A Organização Mundial da Saúde – em documento com orientações para garantir a segurança do paciente – apresenta na seção de medicamentos alguns causadores de problemas na farmacoterapia e por isso facilitadores de RNMs. Os componentes reação adversa a medicamento (RAM), erros de medicação (EM), interações medicamentosas (IM), utilização de medicamentos inapropriados (MI), não adesão ao tratamento (NA) e falha terapêutica (FT) devem ser evitados para diminuir incidência de desfechos negativos (WHO, 2009).

Com o propósito de esclarecimento dos conceitos considerados neste trabalho, seguem abaixo as definições dos componentes associados aos problemas na farmacoterapia.

1.5.1 Erro de medicação

Evento evitável relacionado aos desvios na prática do uso de medicamentos podendo causar eventos adversos. Envolve alteração nas etapas de prescrição, transcrição, comunicação, distribuição, dispensação, administração, armazenamento e

monitoramento do tratamento medicamentoso por parte do paciente ou equipe multiprofissional (LISBY et al., 2010). O atraso na administração de medicamentos dentro do ambiente hospitalar ou domiciliar pode ser considerado um erro de medicação, bem como omissão de tratamento decorrente de falhas da equipe de saúde.

1.5.2 Falha terapêutica

É resultado negativo resultante dos processos da farmacoterapia, quando não se alcança a mudança no estado de saúde desejada por tratamento com fármacos (FERNANDEZ-LLIMOS et al., 2004). Pode estar relacionada à má gestão dos medicamentos, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais associadas à variabilidade genética ou outros eventos como não adesão, interações medicamentosas e razões desconhecidas. A ausência de resposta quanto a sintomas motores incapacitantes, mesmo após ajuste na farmacoterapia, encaixa-se neste evento.

1.5.3 Interação medicamentosa

Pode ser definida como alteração em efeito biológico pretendido decorrente da combinação de medicamentos entre si, com alimentos ou outras comorbidades. Pode resultar portanto em diminuição na efetividade da farmacoterapia, aparecimento de efeitos adversos e agravamento de outras condições de saúde pré-estabelecidas (CHOI, 2020). O uso concomitante de amantadina e antidepressivos tricíclicos predispõe o prolongamento de intervalo QT que pode resultar em arritmias fatais (MULLER-REBSTEIN et al., 2017).

1.5.4 Medicação inapropriada

Quando o benefício causado é menor que potenciais riscos advindos da utilização de medicamentos, aplica-se o conceito de medicação inapropriada. Caracteriza-se por ser evento evitável e sua prevenção deve levar em consideração patologia, faixa etária e outras características individuais (WEIR et al., 2020). A utilização de medicamentos com ação antidopaminérgica central na farmacoterapia da DP pode provocar incidência de sintomas extrapiramidais, agravando a condição específica manejada (HOU et al., 2012).

1.5.5 Não Adesão

A postura ativa do paciente quanto à não utilização total ou parcial dos medicamentos prescritos caracteriza o não cumprimento do esquema posológico

inicialmente proposto, ou não adesão. Pode ser definida como extensão em que os pacientes tomam medicamentos conforme prescrito por seus profissionais de saúde (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005) e pode resultar na alteração dos efeitos esperados conforme plano terapêutico.

1.5.6 Reação adversa a medicamento

Pode ser definida como uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, ocorrendo em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou modificações de funções fisiológicas (BECQUEMONT, 2009). Quando ocorre, está relacionada a desfechos negativos como: aumento no tempo de internamento, piora de estado geral de saúde e condições ameaçadoras à vida (LUBOMSKI; RUSHWORTH; TISCH, 2015).

1.6 SERVIÇOS DE REVISÃO DE FARMACOTERAPIA

A busca por otimização e segurança da farmacoterapia exige conhecimento técnico de bases fisiopatológicas e farmacológicas associadas à patologia e indivíduo de interesse. A garantia do cumprimento dos processos e prevenção de eventos adversos fazem parte do ciclo de assistência da saúde e tem caráter multiprofissional. O serviço de revisão de farmacoterapia, ou *medication therapy management* (MTM), surgiu como alternativa ao gerenciamento e monitoramento da terapia medicamentosa para pacientes em tratamento condições crônicas, com condutas voltadas à educação sobre o uso adequado de medicamentos e programas de bem-estar e prevenção de doenças (SCHWARTZ et al., 2017).

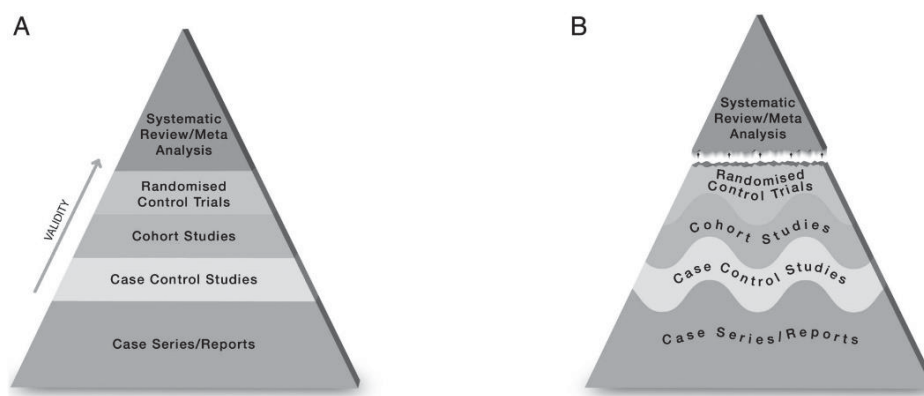
Os objetivos principais destes serviços são: prevenir problemas na farmacoterapia relacionados a medicamentos, reduzir eventos adversos e garantir efetividade do tratamento (VISWANATHAN et al., 2015). A revisão pode utilizar a tríade fundamental da farmacoterapia - necessidade, efetividade e segurança - como ferramenta para sugerir em conjunto com equipe interdisciplinar alterações em regime terapêutico proposto (IVAMA et al., 2002). Assim, busca-se garantir que os fármacos sejam devidamente selecionados de acordo com atual condição clínica do paciente, que eles exerçam efeitos biológicos relacionados ao cumprimento de metas terapêuticas e sem agravar ou provocar aparecimento de outras condições patológicas.

1.7 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

A busca por informações em saúde exige um alto nível de evidência para que as condutas sejam tomadas e a reprodutibilidade de efeitos descritos na literatura possa ocorrer em prol da saúde do paciente. Saúde baseada em evidências fornece cuidados de saúde, guiados por integração criteriosa de conhecimentos científicos disponíveis com experiência clínica.

Esta abordagem permite que o profissional avalie criticamente os dados coletados em pesquisa, diretrizes clínicas e outros recursos de informação, a fim de identificar corretamente o problema clínico, aplicar a intervenção da mais alta qualidade e reavaliar o resultado para condutas futuras (MCGINN et al., 2000). Revisões sistemáticas e metanálises podem reunir dados de diversos trabalhos, associando transparência metodológica, análise criteriosa de dados com ferramentas estatísticas e delineamento voltado a fornecer informações com baixo risco de viés. Por isso encontram-se entre os mais altos níveis da hierarquia de evidência (COOK, 1997) (WALKER; HERNANDEZ; KATTAN, 2008). A proposta de pirâmide de evidências representada através de estudos separados por linhas ou ondas refletem o grau de hierarquia e como a evidência pode variar conforme qualidades metodológicas aplicadas nos estudos. Deste modo, revisões sistemáticas e metanálises são como lentes em que evidências de estudos primários encontram-se sintetizadas para obtenção de dados na prática clínica, como ilustrado na Figura 2. Assim, podem fornecer informações sobre problemas na farmacoterapia para estímulo a práticas relacionadas que visem a prevenção e resolução de problemas relacionados ao uso de medicamentos.

FIGURA 2 - PROPOSTA DE UMA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA



FONTE: Adaptado de MURAD et al., 2016 (MURAD et al., 2016)

LEGENDA: (A) Pirâmide Tradicional e (B) Proposta de revisão da pirâmide: as linhas que separam os estudos se transformam em ondas. Revisão sistemática desprende-se como representação da síntese de informações.

1.8 ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Estudos observacionais são úteis para avaliação de eventos muitas vezes não citados em ensaios clínicos, visto que os últimos são normalmente realizados por períodos curtos e em ambiente controlado. Possuem, como principal característica, a observação de eventos em determinado tempo e espaço sem intervenção alguma. Em síntese, permitem análise descritiva da ocorrência de eventos em uma população (relato de casos e série de casos), e analítica para estabelecimento de associações entre causa e efeito em condições relacionadas à saúde, sendo estes os coorte, caso-controle, transversal etc. (WINKEL; MATHIASSEN, 1994) (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003) (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2006). Dados de utilização de medicamentos e frequência de problemas na farmacoterapia podem ser demonstrados nestes tipos de estudo fornecendo aos profissionais de saúde suporte através de dados que podem ser utilizados na tomada de decisão.

1.9 JUSTIFICATIVA

O cenário de manejo dos sintomas da DP e dos efeitos colaterais oriundos do tratamento e outras comorbidades favorece o uso de vários medicamentos em uma população majoritariamente idosa e gera um impacto socioeconômico na sociedade (DODEL et al., 1998)

Polifarmácia - uso de 5 ou mais medicamentos por um só paciente - pode estar associada a piores resultados terapêuticos (FLAHERTY et al., 2000) e pacientes idosos são frequentemente expostos a prescrições potencialmente inadequadas (WANG et al., 2019).

O impacto de problemas na farmacoterapia já foi demonstrado em condições crônicas como hipertensão (BRAMLEY et al., 2006), diabetes (HO et al., 2006) e neurológicas (TURNER; LIANG, 2015), associando-se a desfechos negativos, inclusive óbitos.

Assim, a descrição de problemas na farmacoterapia da DP pode auxiliar no desenvolvimento de medidas auxiliares ao acompanhamento farmacoterapêutico evitando falhas terapêuticas e eventos adversos.

1.10 OBJETIVOS

1.10.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo demonstrar a frequência de problemas na farmacoterapia na DP para fomento de estratégias que otimizem os resultados terapêuticos.

1.10.2 Objetivos específicos

Descrever tipos de problemas mais prevalentes na farmacoterapia da DP.

Quantificar eventos e correlacionar com desfechos clínicos associados à farmacoterapia.

Apresentar alternativas que podem ser úteis para prevenção e manejo dos problemas na farmacoterapia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O delineamento da revisão sistemática de estudos observacionais para determinar a prevalência de problemas na farmacoterapia em pacientes com DP seguiu as recomendações para revisões sistemáticas e metanálises da Colaboração *Cochrane* (HIGGINS; GREEN, 2008), *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (STROUP, 2000) e declaração de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009).

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os seguintes critérios foram utilizados para seleção dos trabalhos: estudos observacionais publicados em bases de dados selecionadas, sem restrição de período inicial até agosto de 2019 (19/08), com demonstração de dados da farmacoterapia de pacientes com DP e referência a problemas na farmacoterapia durante o uso de medicamentos. Os componentes: reação adversa a medicamentos (RAM), erros de medicação (EM), interações medicamentosas (IM), medicamentos inapropriados (MI), não adesão ao tratamento (NA) e falha terapêutica/inefetividade (FT) foram utilizados para descrever os problemas na farmacoterapia na DP.

Não houve período ou restrição de idioma e estudos que relataram único medicamento relacionado a evento adverso foram excluídos.

2.2 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

As buscas foram realizadas com descritores adaptados às seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA) e Scopus através da combinação de operadores booleanos (OR, AND e NOT).

Os seguintes descritores gerais foram utilizados: *antiparkinson drug, adverse events, drug events, adverse effects, drug effects, adverse reactions, drug reactions, side effect, iatrogenic, drug safety, medication safety, medication errors, inappropriate prescribing, inappropriate medications, inappropriate drug, treatment failure, therapeutic failure, therapy failure, ineffective prescribing, ineffective treatment, ineffective therapeutic, ineffective therapy, ineffectiveness, underprescribing, overprescribing , under prescribing, over prescribing , under prescription, over prescription, underdosing, adherence, non adherence, compliance, non compliance, poor compliance, intoxication, drug toxicity,*

adverse drug reaction systems, poisoning, overdose, drug interactions, medication problems, drug problems, therapeutic problems, treatment problems, drug induced, drug related, therapy related, medication related, medicine related, quality of life, levodopa, carbidopa, benserazide, bromocriptine, biperiden, trihexyphenidyl, amantadine, pramipexole, selegiline, rasagiline, entacapone, tolcapone, safinamide, rotigotine, apomorphine, rotigotine, physician impairment, comorbidity, polypharmacy, drug prescription, prescription drug overuse, speech disorders, motor activity, amnesia, delirium, depression, anxiety, dementia, syncope, urinary incontinence, constipation, hypotension, hypokinesia, affective symptoms, cognitive dissonance, tremor, rigidity, psycho symptoms, sleep wake disorders, posture, deglutition, case-control, retrospective, cohort, concurrent, longitudinal, cross-sectional, transversal, observational, prevalence, incidence, observational.

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores independentes (F.H.T.Z. e M.E.M.) selecionaram os estudos através de leitura prévia de título e resumo dos trabalhos, seguido por leitura integral para os aprovados de acordo com critérios de elegibilidade selecionados. As etapas de extração e organização foram feitas com o Endnote (versão x9.2, Clarivate Analytics, Filadélfia, Pensilvânia, Estados Unidos) e o Microsoft Excel versão 2005 do Windows. Durante a pesquisa, foi feita a revisão das referências dos estudos incluídos, com o propósito de adicionar algum estudo que contivesse os critérios de inclusão. Qualquer desacordo foi discutido e resolvido por consenso entre a dupla. As estratégias de busca são fornecidas como materiais suplementares para consulta (Apêndice 1).

2.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A escala Newcastle-Ottawa (NOS) foi usada por dois autores (F.H.T.Z. e M.E.M.) para avaliação de qualidades metodológicas dos estudos incluídos (STANG, 2010). Essa ferramenta possui três domínios com finalidade de classificar os delineamentos experimentais dos estudos incluídos de acordo com critérios utilizados para: 1) seleção da amostra, 2) comparabilidade de grupos e 3) determinação da exposição (estudos de caso-controle) ou avaliação de resultados (estudos de coorte).

Somados, eles determinam escores de 0 a 10. Escores mais altos estão associados a artigos de alta qualidade e menor risco de viés (STANG, 2010).

2.5 COLETA DE DADOS

As informações de cada estudo incluído foram extraídas mediante formulário próprio para demonstração de desfechos relacionados à farmacoterapia e posterior análise. Dados referentes a tamanhos amostrais, desenhos experimentais e desfechos descritos relacionados aos medicamentos seguidos por suas frequências foram coletados para realização de metanálise de proporção.

2.6 SÍNTESE DE DADOS

Foram feitas análises qualitativas (descritivas) e quantitativas (metanálises) dos dados coletados de trabalhos selecionados. A análise qualitativa envolveu descrição dos desfechos observados seguido de discussão com trabalhos referentes a problemas não específicos na DP ou não incluídos na revisão.

Para análise quantitativa, as etapas foram conduzidas usando as funções para metanálise de proporção e resumo em R (versão 3.2.1, *The R Foundation*, Viena, Áustria). A proporção de eventos em populações e o intervalo de confiança de 95% foram utilizadas como medidas de efeito. O inverso da variância foi o método estatístico selecionado e o modelo de efeitos randômicos foi o modelo estatístico utilizado.

A heterogeneidade foi estimada usando a estatística I^2 , sendo valores acima de 75% considerados como um indicador de heterogeneidade significativa. Análise de subgrupos por tipo de estudo, local de realização, tipo de problema demonstrado e tamanhos amostrais foram realizadas para indicar possíveis moderadores que contribuem para a heterogeneidade.

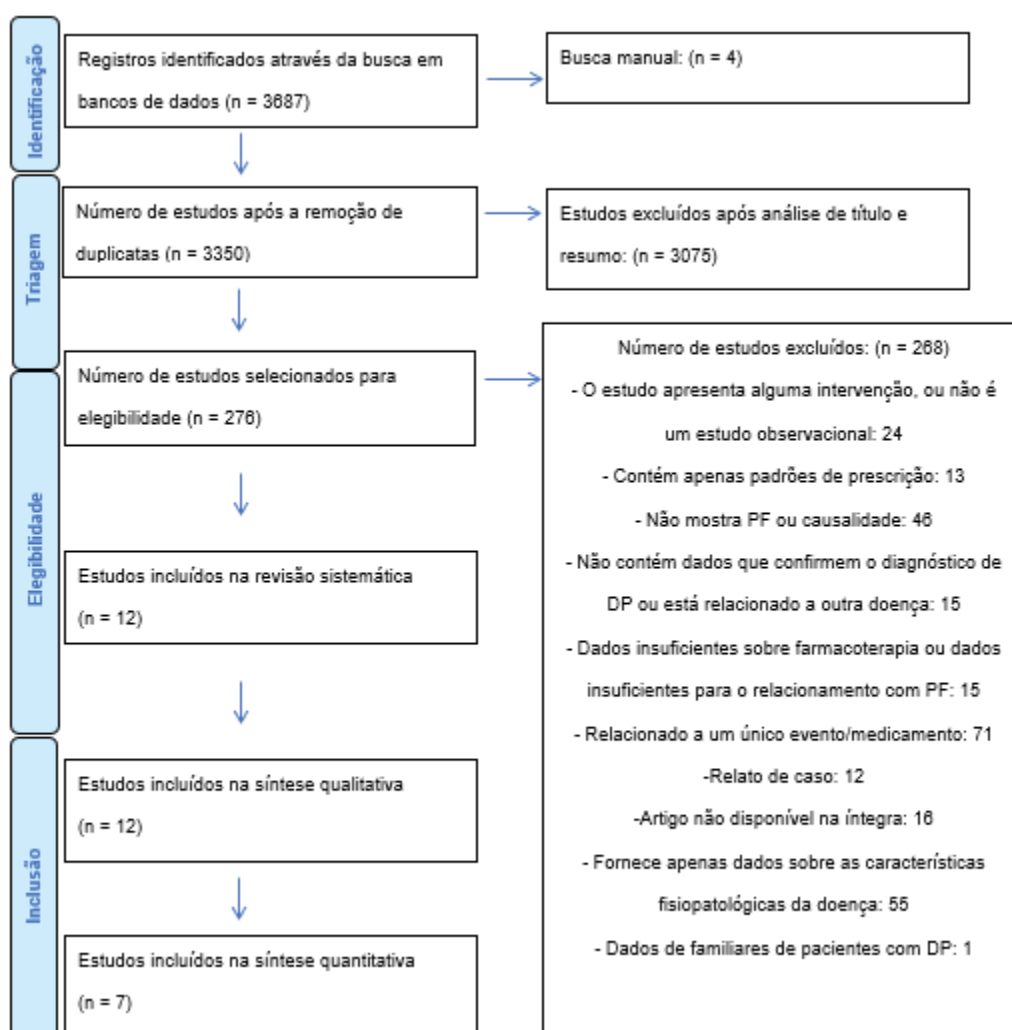
A transformação *Double-Arcsine* foi feita para agrupar as proporções dos dados de prevalência permitindo inspeção visual de gráfico de funil. A aplicação do teste de Egger - regressão logística linear - foi utilizada para demonstração de viés de publicação dentre os estudos incluídos na metanálise. Um gráfico de funil assimétrico e valor de $P < 0.05$ no teste de Egger é interpretado como indicativo de viés de publicação.

3. RESULTADOS

3.1 ETAPAS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após extração dos estudos e remoção de duplicatas, 3350 artigos foram avaliados independentemente por dois revisores através da leitura do título e resumo com aplicação dos critérios de elegibilidade. As próximas etapas seguiram conforme demonstração de seleção em Figura 3 e Apêndices 2, 3 e 4. Assim, a revisão sistemática foi constituída por 12 trabalhos, cujos dados foram extraídos e comparados por dois autores (F.H.T.Z. e M.E.M) e as discrepâncias foram resolvidas por discussão. Cinco trabalhos relataram mais de um evento por paciente e foram excluídos da metanálise de proporções. Sete estudos publicados foram considerados elegíveis e incluídos para síntese quantitativa.

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: PF: problemas na farmacoterapia; DP: doença de Parkinson.

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E RESULTADOS

A ferramenta NOS foi utilizada para demonstração da qualidade das publicações e os estudos foram classificados como tendo baixo (≥ 3 estrelas) ou alto risco de viés (< 3 estrelas) (STRAKA, IGOR et al., 2018). Critérios de seleção consideraram representatividade, tamanho e exposição a fatores de risco. A comparabilidade esteve relacionada à administração dos fármacos antiparkinsonianos e desfecho utilizou informações para demonstração de causalidade.

Apenas um trabalho obteve pontuação com indicativo para alto risco de viés metodológico, com apenas duas estrelas recebidas de 10 possíveis (Tabela 1).

TABELA 1 - RESUMO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS USANDO A ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA

Nome do estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho
M. Coelho, 2010	*	*	***
J. G. Hou, 2012	***	**	***
W. Jost, 2017	**	-	-
U. Lertxundi, 2017	**	**	***
K. C. Marchi, 2013	**	*	**
S. Muller-Rebstein, 2017	***	-	***
I. Straka, 2019	**	**	**
M. L. Tarrants, 2010	**	-	***
Michal Lubomski, 2014	***	*	**
Domingo-Echaburu, 2012	**	-	***
Kulkarni, 2008	**	-	***
Martinez-Ramirez, 2015	**	*	***

FONTE: O autor (2020)

LEGENDA: A escala de *Newcastle-Ottawa* classifica os estudos quanto à qualidade metodológica. Pontuações maiores (maior número de estrelas) estão relacionadas a menor risco de viés.

A Tabela 2 demonstra os eventos mais citados nos estudos e suas características metodológicas. Os eventos mais citados foram não adesão (7 estudos), prescrição ou uso de medicamentos inapropriados (5 estudos), reação adversa a medicamentos (5 estudos) e falha terapêutica (4 estudos). A principal fonte de informação para obtenção destes dados foram registros hospitalares de bancos de dados digitais.

A Tabela 3 resume os principais achados relacionados a problemas na farmacoterapia nos artigos incluídos. A dificuldade no manejo de sintomas da DP e comorbidades, os desfechos de problemas na farmacoterapia e relações de causalidade com piores desfechos clínicos foram descritos nos estudos incluídos.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Nome do estudo	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração (meses)	Tipo de questionário	Fonte de informação	Descrição de evento
M. Coelho, 2010	50	Coorte	24	Entrevista	Paciente	FT; RAM
J. G. Hou, 2012	89	Coorte	24	Banco de dados digital	Registros hospitalares	EM; MI; NA
W. Jost, 2017	4485	Transversal	-	Questionário	Paciente	RAM; FT
U. Lertxundi, 2017	1628	Coorte	24	Banco de dados digital	Registros hospitalares	MI; NA
K. C. Marchi, 2013	112	Transversal	-	Questionário	Paciente	RAM; NA
S. Muller-Rebstein, 2017	127	Coorte	14	Entrevista	Paciente	RAM; IM; MI; FT
I. Straka, 2019	124	Transversal	-	Questionário	Paciente	NA
M. L. Tarrants, 2010	29682	Coorte	12	Banco de dados digital	Registros de farmácia	NA
M. Lubomski, 2014	5637	Caso-controle	48	Banco de dados digital	Registros hospitalares	RAM; FT
S. Domingo-Echaburu, 2012	73	Coorte	32	Banco de dados digital	Registros hospitalares	MI; EM
A. S. Kulkarni, 2008	104	Coorte	60	Banco de dados digital	Registros de farmácia	NA
D. Martinez-Ramirez, 2015	339	Transversal	-	Banco de dados digital	Registros hospitalares	NA; MI

FONTE: O autor (2020)

LEGENDA: EM: erro de medicação; FT: falha terapêutica; IM: interação medicamentosa; MI: medicamento inapropriado; NA: não adesão; RAM: reação adversa a medicamento.

TABELA 3 - PRINCIPAIS ACHADOS EM PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON

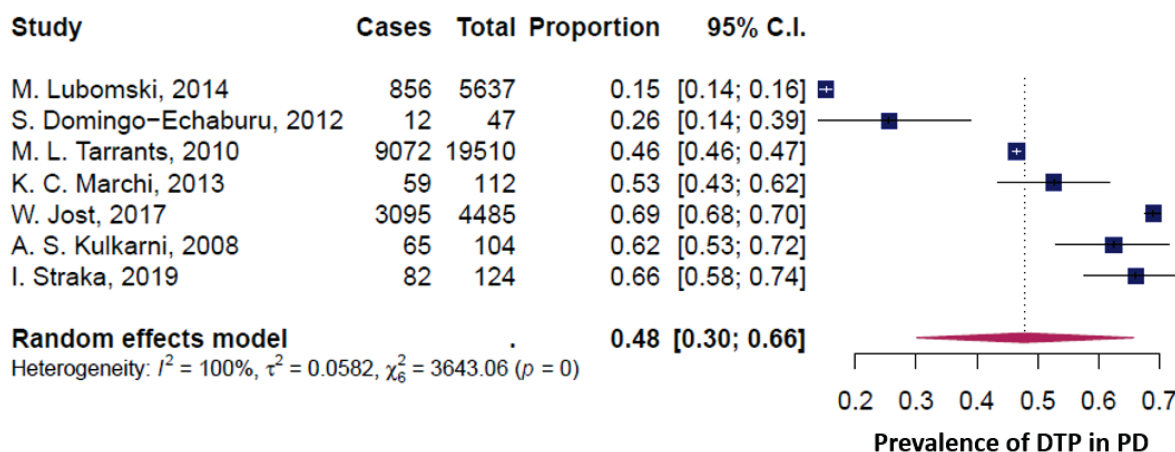
Nome do estudo	Resumo dos achados
M. Coelho, 2010	Impacto dos sintomas relacionados ou não à farmacoterapia e/ou à doença no estado de saúde percebido de uma coorte em estágio avançado da DP; Sintomas motores e não motores que não respondem à levodopa foram a principal causa de incapacidade percebida;
J. G. Hou, 2012	Avaliação da adesão à farmacoterapia antiparkinsoniana em ambiente hospitalar; Medicamentos contra-indicados foram prescritos para 19 pacientes (21,3%); O cumprimento do esquema de administração no hospital não foi adequado, mas melhorou com a assistência de neurologistas;
W. Jost, 2017	Avaliação da perspectiva dos pacientes sobre o status da doença e da farmacoterapia; As principais queixas foram frequência e tipo de administração, número de medicamentos, baixa eficácia e reações adversas a medicamentos;
U. Lertxundi, 2017	Prevalência de erros relacionados à farmacoterapia da DP e correlação com aumento de internações e mortalidade; Os erros de medicação foram omissão ou tempo incorreto para administração de medicamentos e administração de antidopaminérgicos ativos no SNC; Os erros de medicação contribuíram para o aumento do tempo de internação e das taxas de mortalidade;
K. C. Marchi, 2013	Avaliação da adesão ao tratamento com levodopa pelo teste de Morisky e Green; 53% dos pacientes não mostraram adesão adequada ao tratamento; 52% dos pacientes não tomaram seus medicamentos nos horários prescritos;
S. Muller-Rebstein, 2017	Identificação das contra-indicações e interações medicamentosas mais frequentes na farmacoterapia de uma coorte de pacientes com DP; As maior frequências de interações e contra-indicações foram identificadas com levodopa, entacapona, pramipexol e amantadina;
I. Straka, 2019	Avaliação da adesão à farmacoterapia na DP utilizando diferentes questionários e fatores conducentes aos resultados; 36,6% dos pacientes relataram baixo nível de adesão; Os fatores associados foram sexo, duração da doença, baixa qualidade de vida, gravidade dos sintomas e presença de flutuações motoras e não motoras;
M. L. Tarrants, 2010	Avaliação da adesão e persistência à farmacoterapia na DP estratificada por diferentes drogas; Existe uma diferença entre adesão e persistência entre terapias medicamentosas; A taxa de adesão à rasagilina foi significativamente maior que a de outros medicamentos antiparkinsonianos;
M. Lubomski, 2014	Estudo de caso-controle dos fatores sociodemográficos, comorbidades e aspectos do manejo clínico na hospitalização em pacientes com DP; Pacientes com DP hospitalizados sofrem de mais problemas de saúde, incluindo reações adversas a medicamentos do que pacientes de controle;
S. Domingo-Echaburu, 2012	Prevalência do uso inadequado de medicamentos antidopaminérgicos e farmacoterapia geral antiparkinsoniana em ambiente hospitalar; A prevalência de prescrição antidopaminérgica inadequada foi de 43,8% e a omissão da prescrição de medicamentos anti-DP crônica foi de 16,4%;
A. S. Kulkarni, 2008	Prevalência de adesão abaixo do ideal à farmacoterapia antiparkinsoniana (usando a taxa de posse de medicamentos) e seu impacto nos sintomas da DP; A não adesão relatada à farmacoterapia foi de 62,5%;
D. Martinez-Ramirez, 2015	Erros potenciais de medicação podem ocorrer durante a hospitalização e causar impacto na internação; Ausência de administração de medicamentos antiparkinsonianos e administração de antagonistas dopaminérgicos e influencia no tempo de internação;

FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: DP: doença de Parkinson; SNC: sistema nervoso central.

A Figura 4 demonstra que a prevalência de problemas na farmacoterapia é de 48% nas populações expostas à farmacoterapia para DP entre os estudos incluídos na metanálise. Com objetivo de se observar o motivo da alta heterogeneidade da análise inicial, foram feitas análises de subgrupos para observar variações nestes valores.

FIGURA 4 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON

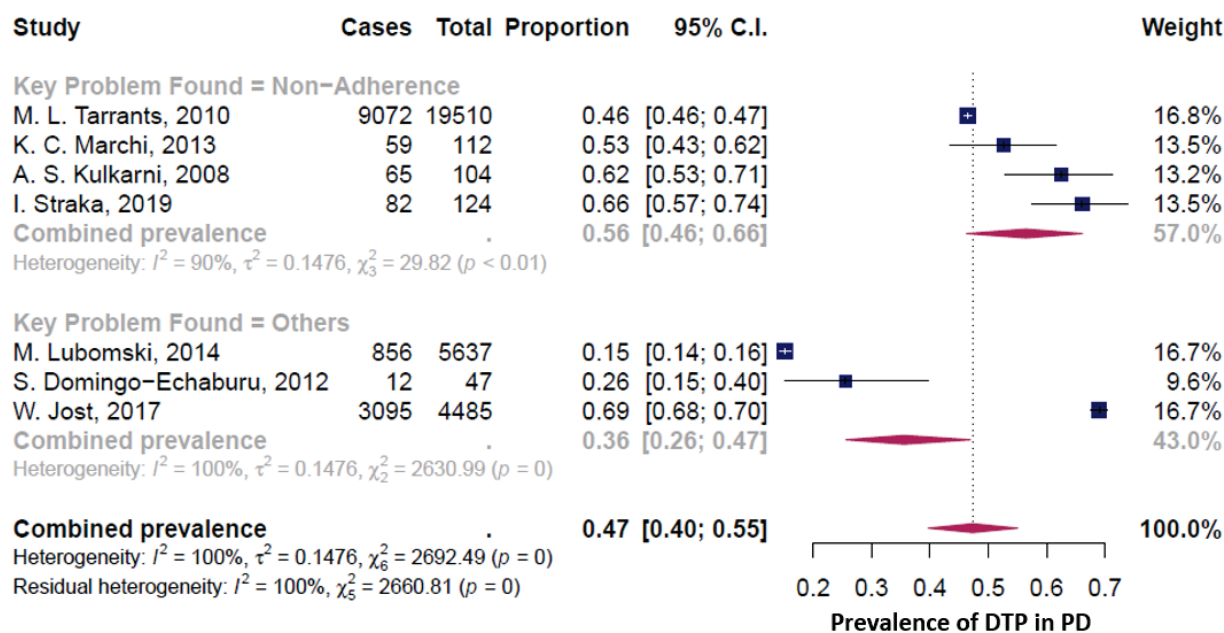


FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Metanálise de proporção com modelo inverso da variância, randômico e intervalo de confiança (CI) de 95%. DTP: *Drug therapy problem*; τ^2 : estimativa da variância entre os estudos; χ^2 : heterogeneidade; I^2 : variação atribuída à heterogeneidade.

A primeira análise de subgrupo separou o evento NA - mais citado nos trabalhos – dos demais. Foi observado redução significativa da heterogeneidade, porém, mantendo-se com valores elevados (Figura 5). A prevalência de NA *versus* demais problemas foi 56% e 36% respectivamente - embora com I^2 de 100%.

FIGURA 5 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON – SUBGRUPOS: NÃO ADEÇÃO VS DEMAIS PROBLEMAS

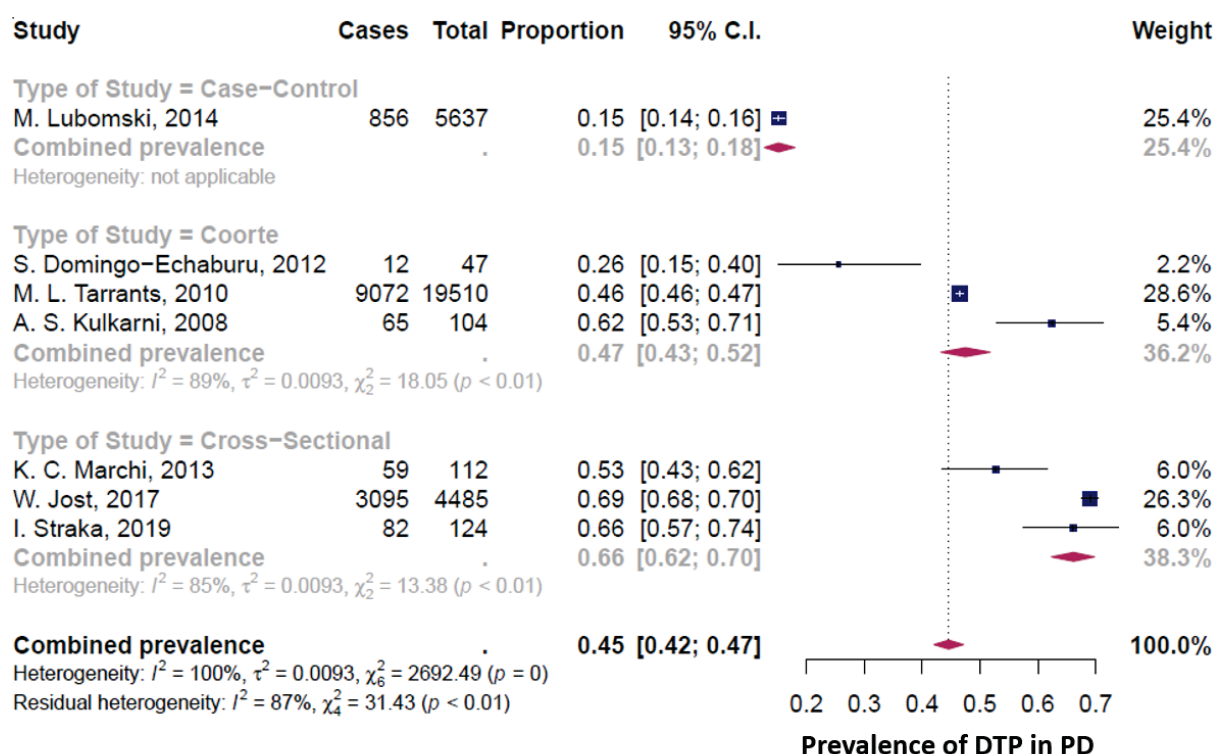


FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Metanálise de proporção com modelo inverso da variância, randômico e intervalo de confiança (CI) de 95%. DTP: *Drug therapy problem*; τ^2 : estimativa da variância entre os estudos; χ^2 : heterogeneidade; I^2 : variação atribuída à heterogeneidade.

A separação por tipo de estudo também não foi capaz de reduzir heterogeneidade a valores desejados (Figura 6). A análise de subgrupo por tipo de estudo demonstrou que estudos transversais apresentam uma prevalência de problemas na farmacoterapia de 66% versus 47% para coortes - total de 45% com valores significativos para qui-quadrado - indicando que o tipo de estudo contribui como fonte de heterogeneidade. Neste caso, foi possível realizar metanálise entre os estudos coortes e transversais, visto que apenas um caso-controle fora incluído dentre os sete para análise quantitativa.

FIGURA 6 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON POR TIPO DE ESTUDO

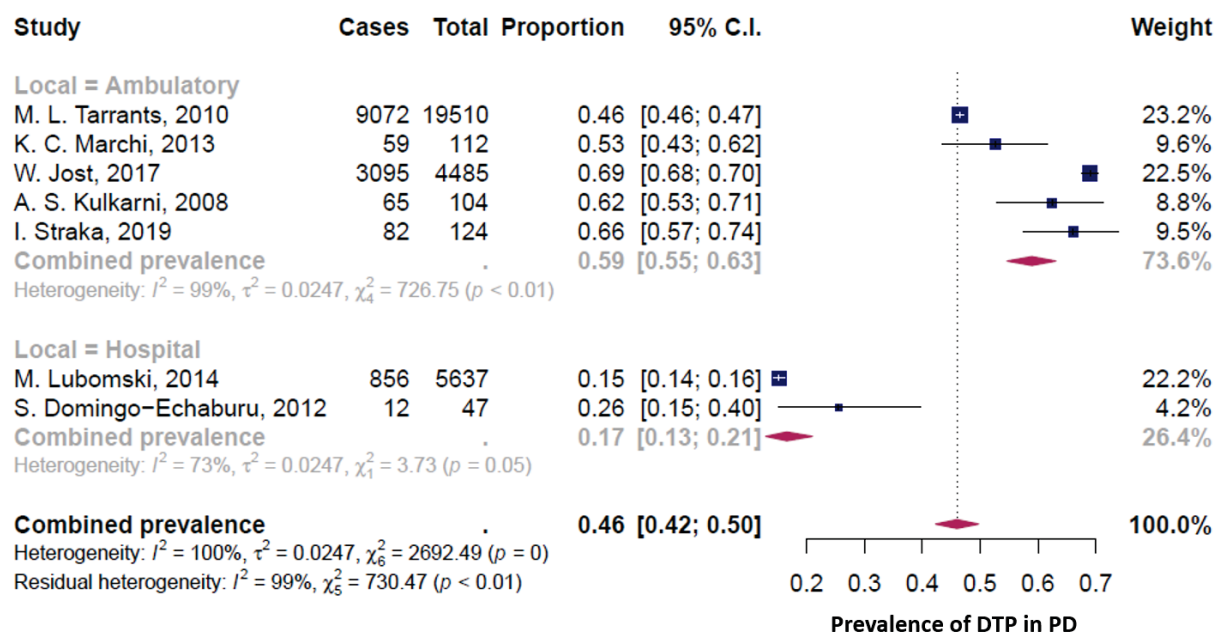


FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Metanálise de proporção com modelo inverso da variância, randômico e intervalo de confiança (CI) de 95%. DTP: *Drug therapy problem*; τ^2 : estimativa da variância entre os estudos; χ^2 : heterogeneidade; I^2 : variação atribuída à heterogeneidade.

Da mesma forma, a análise por subgrupos de locais de estudo, apesar de apresentar maior redução de I^2 para estudos dentro de hospitais, ainda assim não permitiu validade total na combinação de proporções de prevalência (Figura 7). Por último a separações por tamanhos amostrais dos estudos incluídos também não obteve resultados esperados quanto à exploração de potenciais fontes de heterogeneidade (Figura 8).

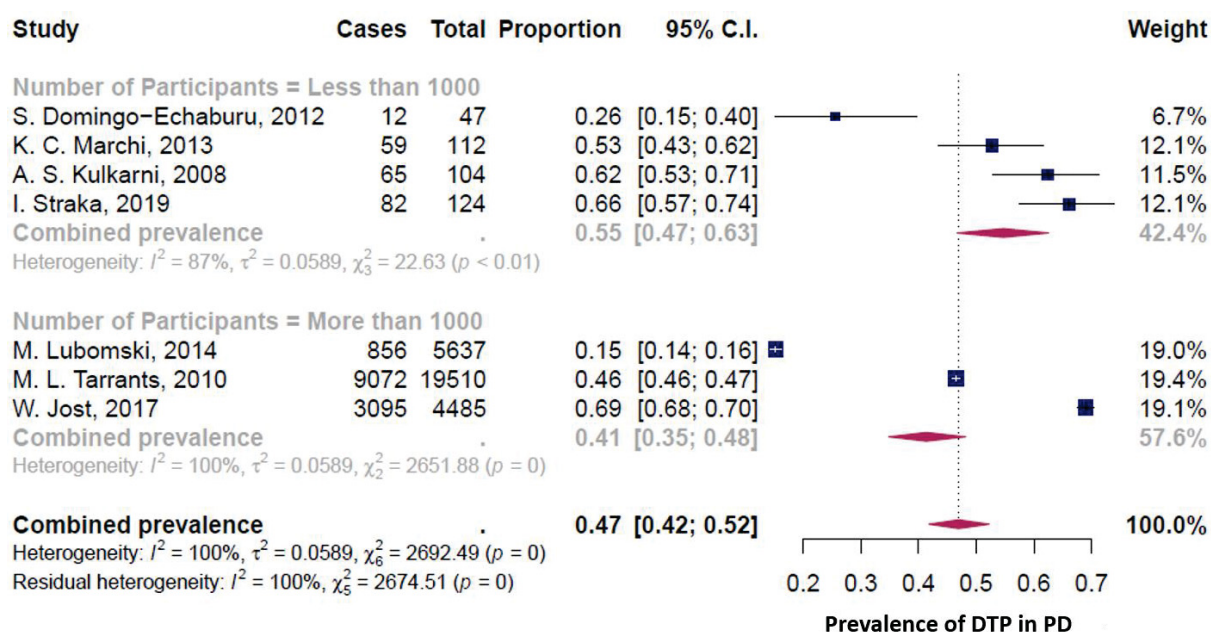
FIGURA 7 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON POR LOCAL DE ESTUDO



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Metanálise de proporção com modelo inverso da variância, randômico e intervalo de confiança (CI) de 95%. DTP: *Drug therapy problem*; τ^2 : estimativa da variância entre os estudos; χ^2 : heterogeneidade; I^2 : variação atribuída à heterogeneidade

FIGURA 8 - PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON POR NÚMERO DE PARTICIPANTES

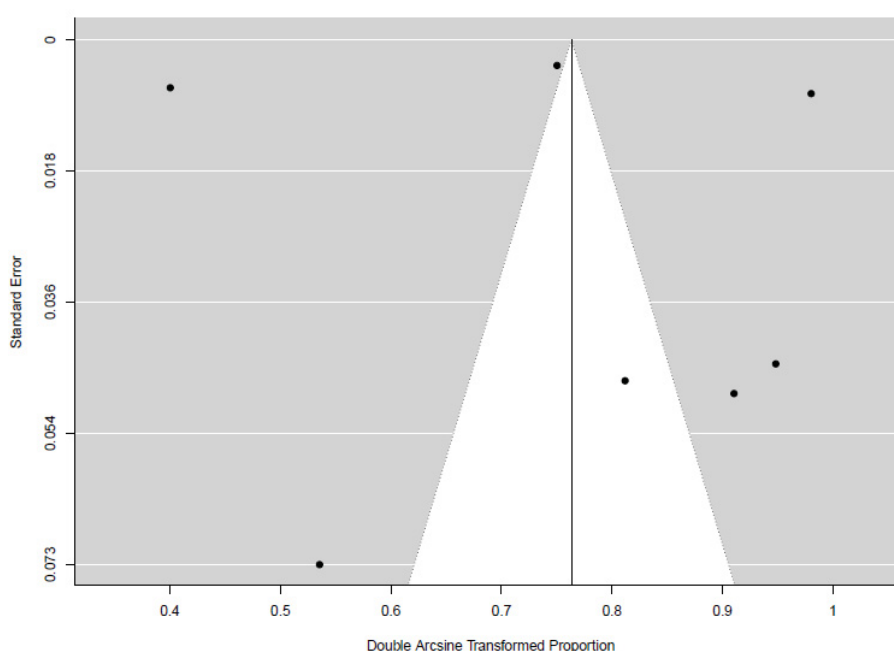


FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Metanálise de proporção com modelo inverso da variância, randômico e intervalo de confiança (CI) de 95%. DTP: *Drug therapy problem*; τ^2 : estimativa da variância entre os estudos; χ^2 : heterogeneidade; I^2 : variação atribuída à heterogeneidade.

Com utilização de dados da metanálise de prevalência geral de problemas na farmacoterapia (Figura 4) foi feito um gráfico de funil para inspeção visual de simetria e presença de efeitos consideráveis em pequenos estudos. A aparente falta deste efeito sugeriu a aplicação de um teste estatístico para confirmar o resultado associado a viés. O teste de Egger ($p = 0,9395$) não foi estatisticamente significativo e, portanto, não demonstrou uma indicação da presença de viés de publicação entre os estudos incluídos na metanálise (Figura 9).

FIGURA 9 - GRÁFICO DE FUNIL PARA DETECÇÃO DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO NA METANÁLISE DE PREVALÊNCIA DE PROBLEMAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Teste de viés de publicação para estudos de prevalência de problemas na farmacoterapia. A proporção transformada por *Double Arcsine* de cada estudo *versus* erro padrão não indicou evidência de viés de publicação de acordo com o teste de Egger ($p = 0,9395$) e inspeção visual do gráfico de funil (aparente simetria).

4. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou frequência de problemas na farmacoterapia da DP através de revisão sistemática de estudos observacionais. O conhecimento da problemática pode fornecer suporte para elaboração de estratégias que visem prevenir e reduzir resultados negativos associados a terapia medicamentosa, além de contribuir para uso racional de medicamentos.

Estudos observacionais foram selecionados por fornecerem evidências de segurança e eficácia com o uso de medicamentos em ambientes não controlados, mimetizando o “mundo real” da utilização dos mesmos. São ferramentas úteis para demonstrar possível relação entre a exposição a algum fator e aparecimento de eventos, normalmente raros e não descritos em ensaios clínicos. Deste modo tornam-se essenciais para direcionar futuras pesquisas relacionadas à incidência e prevalência de eventos associados ao uso de fármacos (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

As diversas definições relacionadas aos problemas na farmacoterapia causados por falhas no processo de utilização de medicamentos dificultam a comparação entre os estudos. Em estudo de revisão que abrangeu dados de 1998 a 2008 sobre segurança do paciente no processo de farmacoterapia, foram relatados 60 termos e 189 definições diferentes para tais problemas. Estes, por sua vez, foram denominados de acordo com o processo de uso de medicamento (ex: erro de administração), desfechos causados pelo seu uso (ex: ineficácia) ou ainda envolvendo ambos, como no caso do PRM (PINTOR-MÁRMOL et al., 2012). Componentes como reação adversa a medicamentos (RAM), erros de medicação (EM), interações medicamentosas (IM), medicamentos inapropriados (MI), não adesão ao tratamento (NA) (WHO, 2009) e falha terapêutica/inefetividade (FT) são identificados como causadores de agravamento de condições de saúde pré-existent, ausência de resposta clínica desejada e aparecimento de eventos que exigem cuidados de saúde. Por isso foram utilizados neste trabalho para descrever os problemas na farmacoterapia na DP.

Pesquisas sobre eventos adversos causados por fármacos específicos trazem em seu conteúdo a descrição dos problemas de saúde a serem manejados e suas sugestões para resolução. No entanto, o processo de farmacoterapia é complexo e contém etapas interdependentes entre comorbidades e polifarmácia. Desta forma, como estudo preliminar, objetivou-se determinar prevalência de problemas na farmacoterapia geral, sob a luz dos componentes citados anteriormente, e discutir suas causas e consequências.

Para isso foram incluídos 12 trabalhos nesta revisão sistemática e foi possível a realização de metanálise de proporção de eventos em 7 destes.

4.1 METANÁLISE

A determinação da proporção de pacientes tratados para DP que apresentam problemas na farmacoterapia é de alta relevância para pesquisadores e profissionais de saúde que lidam com cuidados diretos a essa população. Há muito se sabe que complicações causadas por uso de medicamentos (principalmente evitáveis) são causas comuns de consultas em pronto-socorro, gerando internações hospitalares e associadas a piores desfechos clínicos (VARALLO et al., 2011) (MASTROIANNI et al., 2009) (HOHL et al., 2012). Entre eventos que desencadearam estes desfechos, destacam-se RAM, NA e MI (PATEL; ZED, 2002). Nossos resultados mostraram que NA, MI, FT e RAM estão entre os principais problemas na farmacoterapia encontrados, tanto em pacientes hospitalizados quanto ambulatoriais.

A prevalência de problemas na farmacoterapia foi demonstrada em metanálise com sete estudos (Figura 4). A análise de subgrupos indicou que a NA relatada nas publicações pode distorcer a proporção e fornecer heterogeneidade adicional, conforme verificado em Figura 5. Ao considerar apenas o evento NA (que é o mais frequente na farmacoterapia de doenças crônicas) em análise de subgrupo, a heterogeneidade foi reduzida, porém manteve-se acima dos valores recomendados (<50%). Além disso, o tamanho do estudo nesse caso contribuiu muito para a heterogeneidade, pois a exclusão de um estudo com mais de 200 pacientes diminuiu ainda mais a heterogeneidade (dados não mostrados).

As demais análises de subgrupos não foram capazes de reduzir a valores ideais de heterogeneidade. Uma possível explicação para isso seria a escolha por utilização de estudos observacionais, que por representarem vida real de pacientes e amostras geralmente obtidas por conveniência, acabam agrupando diferentes populações expostas a múltiplos eventos. Além disso, as diferentes classificações de problemas na farmacoterapia também podem contribuir para a heterogeneidade elevada.

A inspeção visual de gráfico de funil seguido de aplicação do teste de Egger ($p = 0,9395$) sugerem ausência de viés de publicação significativo para os estudos incluídos na metanálise. Isso deve ser discutido, pois o número de estudos incluídos foi pequeno e com alta heterogeneidade (Figura 9).

4.2 NÃO ADESAO

A adesão à farmacoterapia é influenciada por diversos fatores. Por isso, a capacidade de cumprir planos de tratamento pode ser dificultada por alguns obstáculos, que podem estar relacionados a diferentes aspectos. Os fatores sociais, econômicos, sistema de saúde, características da doença e tratamento selecionado são exemplos de moduladores da extensão da adesão (CHAUDRI, 2004). Nas populações com DP incluídas nesta revisão sistemática, destacaram-se os altos níveis de não adesão ao tratamento, com valores alcançando até 66,13% (STRAKA, I. et al., 2019).

A hospitalização de pacientes com DP exige que sejam checados no momento da admissão a adesão dos indivíduos a seus medicamentos em nível ambulatorial e também a compreensão da equipe hospitalar quanto a medicamentos que possam vir a agravar o estado geral de saúde (CHOU et al., 2011). Neste contexto as alterações relacionadas ao processo de farmacoterapia primeiramente devem considerar se o paciente toma o medicamento conforme prescrito, já que a não adesão está associada a piores desfechos clínicos. Além disso, possui causa multifatorial, relacionando-se a tipos de esquemas posológicos, falta de acesso ao medicamento e tolerabilidade de efeitos biológicos (SCHNEIDER et al., 2018).

Considerando que a DP possui caráter progressivo e que em muitos casos a gravidade da condição relaciona-se ao uso dos medicamentos (LEONI et al., 2002), é imprescindível o conhecimento do modo de tomada do medicamento por parte do indivíduo para interpretação de estado geral de saúde. *Compliance* (papel passivo do paciente na tomada de decisão) e *persistence* (medida de tempo de tratamento ininterrupto) são termos que acompanham o esforço voluntário do paciente para seguir o tratamento prescrito, ou seja, sua adesão ao tratamento, e podem ser mensurados para estimativa de cumprimento de regimes terapêuticos prescritos (TARRANTS et al., 2010).

Notavelmente, este trabalho descreve altas proporções de NA à farmacoterapia, o que confirma dados de outro estudo que objetivou avaliar a adesão à DP e compará-la com outras doenças crônicas. (STRAKA, IGOR et al., 2018). A adesão a hipoglicemiantes orais utilizados para o tratamento de diabetes variou de 36 a 93% na população incluída em trabalho revisão que incluiu para esta medida 15 estudos retrospectivos (CRAMER, 2004). Já em metanálise utilizando dados de 569 trabalhos para verificação de adesão em diversas patologias foi verificado nível de NA média entre todas as populações em torno de 24%. Condições crônicas como HIV, artrite e doenças gastrointestinais figuraram com

menores valores de NA, enquanto transtornos de sono, diabetes e doenças pulmonares apresentaram as maiores taxas (DIMATTEO, 2004). A quantificação e comparação entre diferentes estudos é complicada devido ao uso de diferentes métodos para detectar esse evento. Medidas subjetivas, como o uso do questionário Morisky-Green (SVARSTAD et al., 1999) ou ferramentas que utilizam registros de dispensação (razão de posse de medicamento) (LIMA-DELLAMORA et al., 2017), podem apresentar viés em seus resultados, mesmo assim são as mais utilizadas. Por outro lado, dados objetivos, como testes biológicos, raramente são utilizados devido ao seu alto custo, e o monitoramento eletrônico de dispositivos na embalagem é restrito à determinação em ensaios clínicos.

Uma hipótese para a alta prevalência de NA é que os pacientes com DP são polimedicados (FLAHERTY et al., 2000) com medicamentos que trazem diversos efeitos colaterais como náusea, hipotensão, constipação, entre outros. Além disso, em muitos casos, não há melhora significativa em sintomas motores durante o tratamento com levodopa (MCFARLAND, 2016). A combinação desses três fatores pode aumentar a frequência de eventos de NA nessas populações. Por isso, NA tem uma tendência a aumentar à medida que a doença progride e o regime de farmacoterapia torna-se mais complexo (KULKARNI et al., 2008) condição já associada a uma pior qualidade de vida (STRAKA, I. et al., 2019). A falta de conhecimento dos pacientes sobre seu regime terapêutico também pode ser um dos fatores complicadores para desencadear esse evento. Ainda, escassa orientação sobre terapia medicamentosa por profissionais de saúde confirma que os pacientes saem de suas consultas sem conhecimento sobre seu tratamento, manejo dos efeitos colaterais e não sabem quando entrar em contato com a equipe de saúde para eventuais ajustes (MARCHI et al., 2013).

Garantir a adesão ao tratamento é estratégia chave para se ter grandes chances de resultados terapêuticos positivos. Os demais processos da farmacoterapia são dependentes sobretudo da tomada do medicamento conforme seleção e esquema posológico proposto. Alternativas como lembretes, alarmes definidos em telefones ou relógios são ferramentas recomendáveis para melhorar adesão. É essencial também estabelecer uma comunicação sólida, com expressões de preocupação com a educação do paciente quanto a assuntos relacionados à própria doença, tratamento e potenciais complicações (STRAKA, IGOR et al., 2018). Agregar familiares ou cuidadores ao processo de cuidado (SHIN; HABERMANN; PRETZER-ABOFF, 2015) e considerar sintomas depressivos em caso de baixos níveis de adesão (HEIDENREICH, 2004) também podem

fazer parte do protocolo de atendimento ao paciente para aumentar seu entendimento e melhorar a adesão.

4.3 MEDICAMENTO INAPROPRIADO, REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO, ERRO DE MEDICAÇÃO E INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Associados à dificuldade de tomar os medicamentos adequadamente, os eventos MI, RAM, EM e IM adicionam obstáculos para alcance de eficácia do tratamento. Neste trabalho houve demonstração de prescrição e administração de medicamentos contra-indicados, como metoclopramida e haloperidol em pacientes hospitalizados (DOMINGO-ECHABURU et al., 2012). O uso de antipsicóticos ou a falta de administração de medicamentos nos horários prescritos estiveram correlacionados com aumento no tempo de permanência no hospital. Com uso de antagonistas dopaminérgicos contra-indicados, por exemplo, o período de hospitalização aumentou em até 3 dias em comparação aos pacientes que não receberam medicamentos desta classe (MARTINEZ-RAMIREZ et al., 2015). Em coorte hospitalar, o atendimento por especialista clínico neurologista esteve associado a menor exposição a erros de medicação durante a internação (HOU et al., 2012). No âmbito ambulatorial, a utilização de medicamentos contraindicados é difícil de ser mensurada devido à falta de registro de dados, mas pode ser prevista demonstrando problemas de saúde que resultaram em internação em cuidados hospitalares agudos relacionados a RAM. Desta forma, estudo do tipo caso-controle demonstrou que mais pacientes com DP foram hospitalizados por apresentarem RAM, quando comparados a pacientes sem DP. (LUBOMSKI; RUSHWORTH; TISCH, 2015).

O cumprimento do esquema posológico é desafiador na farmacoterapia, visto que pode haver confusão quanto a interpretações nas posologias. A prescrição de levodopa/benzerazida “quatro vezes ao dia” (quando não há especificação de horário) normalmente não deve ser considerada como “tome o medicamento a cada seis horas durante as 24 horas”, mas sim como “tome o medicamento quatro vezes ao dia durante o período em que se mantiver acordado”. Assim, administração do fármaco em horários fixos ao longo do dia em que o paciente se mantém ativo é necessária para amenizar flutuações em concentrações plasmáticas e entrega do princípio ativo ao alvo biológico, como tentativa de atenuar fenômenos como *wearing-off*, *on-off* e *freezing*. A falta de comunicação entre equipe de saúde, cuidadores e pacientes é um dos motivos que impossibilitam o cumprimento adequado de prescrições e orientações médicas nos diferentes níveis de atenção à saúde. Instruções mal interpretadas, falha no

gerenciamento dos medicamentos no momento de admissão hospitalar e déficits no conhecimento de profissionais no cuidado em torno da DP estiveram entre motivos declarados por pacientes que ocasionaram eventos como interrupção temporária do tratamento ou alterações em regimes posológicos estabelecidos (BUETOW et al., 2010).

A IM é um tipo de evento que requer um registro cuidadoso do processo de acompanhamento na farmacoterapia. As interações dos antiparkinsonianos com drogas que atuam no sistema nervoso central, como opióides e neurolépticos, destacadas em uma coorte alemã (MULLER-REBSTEIN et al., 2017) exigem um alto nível de monitoramento, pois podem reduzir a eficácia da levodopa ou de outros agentes dopaminérgicos, principais agentes utilizados na DP (SHUAIB et al., 2016). Além disso, a alta taxa de hospitalizações relacionadas a eventos cardiovasculares como arritmias (LUBOMSKI; RUSHWORTH; TISCH, 2015) também pode estar correlacionada com o interação do fármaco amantadina prescrito juntamente com antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos (MULLER-REBSTEIN et al., 2017) devido ao potencial risco de prolongamento de intervalo QT.

Em descrição de séries de casos, a interrupção abrupta da terapia antiparkinsoniana foi responsável por 74% (26/35) do encaminhamento ao hospital e, em 1 dos casos, a internação na unidade de terapia intensiva foi necessária devido à ausência de tomada de medicamentos por sete dias consecutivos. Além disso, quatro pacientes também receberam a metoclopramida durante a hospitalização, e o manejo dos efeitos colaterais comuns do tratamento, como constipação, foi realizado corretamente em apenas 15% dos casos (MAGDALINOU; MARTIN; KESSEL, 2007). As complicações observadas em pacientes com DP também foram demonstradas em internações para a preparação de procedimentos cirúrgicos. Os eventos neuropsiquiátricos (confusão, agitação, alucinação e agressividade) foram os mais incidentes, seguidos pelo agravamento dos sintomas motores (bradicinesia e rigidez), queda e outros (arritmias, hipotensão etc.). Não houve discussão de uma relação direta entre esses eventos e o uso inadequado de drogas antiparkinsonianas; no entanto, pode-se destacar novamente o uso de drogas como haloperidol (2%) e metoclopramida (2%) na população incluída no estudo (DERRY et al., 2010). O internamento para realização de procedimentos cirúrgicos exige cuidados adicionais, já que em alguns casos há necessidade de se suspender tomada regular dos medicamentos nos períodos peri-, intra- e pós-operatório. A substituição das formas farmacêuticas por via oral por parenteral tem sido cada vez mais estimulada para se evitar efeitos adversos decorrentes da descontinuação abrupta. Assim, já se encontra

na literatura algoritmo com alternativas terapêuticas de reposição dopaminérgica através dos fármacos rotigotina e apomorfina para garantia de segurança durante a realização do procedimento (BRENNAN; GENEVER, 2010).

A conscientização da equipe de saúde sobre o manejo dos pacientes com DP deve ser uma prioridade, a fim de evitar resultados prejudiciais aos pacientes. Para isso, o conhecimento da fisiopatologia da DP e bases farmacológicas para guiar a farmacoterapia são necessários para o manejo de complicações resultantes do uso de medicamentos ou progressão da doença. Treinamentos, recomendações e diretrizes educacionais são alternativas para treinar equipes interdisciplinares no tratamento desta patologia. Ainda, essas iniciativas têm potencial para redução de custos e melhores resultados terapêuticos em serviços hospitalares (AMINOFF et al., 2011), por isso deve haver incentivo por gestores da saúde. No plano de cuidados relacionados ao uso de medicamentos, profissionais como médicos, enfermeiros e farmacêuticos precisam apoiar-se em evidências sólidas para garantir a segurança e eficácia da terapia proposta (AZMI et al., 2019). O uso de antipsicóticos, como clozapina, quetiapina e aripiprazol, pode ser incentivado frente aos medicamentos convencionais (haloperidol e clorpromazina) por produzirem menos desfechos relacionados ao parkinsonismo e sintomas psicóticos (WEINTRAUB, 2011). O controle de náusea, vômito, hipotensão ou constipação (comuns à estimulação dopaminérgica ou à terapia de reposição dopaminérgica) pode ser otimizado com a droga domperidona. Apesar de ser classificada como antagonista dopaminérgico, esta é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica e desencadear efeitos extrapiramidais relatados com o uso de metoclopramida (SEPPI et al., 2011). No entanto, a utilização de domperidona não está isenta de riscos. Eventos cardiovasculares foram descritos recentemente, exigindo cautela em relação ao uso prolongado (mais de duas semanas), fenômenos que já resultaram na retirada do medicamento do mercado em alguns países (RODRIGUES et al., 2019) (SCORZA; SCORZA; FERRAZ, 2016) (SIMEONOVA et al., 2018). Ainda, para prevenção de complicações motoras e não motoras, deve-se incentivar o cumprimento dos horários de uso de medicamentos, tendo em vista a enorme dificuldade em simular a estimulação dopaminérgica fisiológica com agentes exógenos (CENCI, 2014) (CONNOLLY; LANG, 2014).

4.4 FALHA TERAPÊUTICA

Na maioria dos casos, a satisfação relatada pelo paciente com a terapia medicamentosa se relaciona a melhores resultados clínicos. Mas, para alguns pacientes,

o controle dos sintomas motores e não motores na DP pode não ser adequado, mesmo quando o medicamento é prescrito e administrado conforme orientação. O evento de FT é talvez o mais difícil de se evitar, uma vez que a DP é uma condição neurológica crônica progressiva e ainda com fisiopatologia não totalmente elucidada (ARMSTRONG; OKUN, 2020). Jost e Baush (2017) demonstraram, através de questionários preenchidos por 4.485 pacientes, que a frequência de uso (41,8%), falta de eficácia (27,7%) e efeitos adversos (41,3%) estiveram entre as principais queixas ao tratamento. Os médicos também responderam a um questionário sobre o estado clínico de seus pacientes e registraram que o desgaste ou flutuações motoras estavam presentes em 32,6% das visitas. As queixas mais recebidas pelos pacientes foram: não controle de sintomas como tremor (73,8%), *freezing* (61,3%), distúrbios neuropsiquiátricos (54,2%), gastrointestinais (55%) e cardiovasculares (49,8%) (JOST; BAUSCH, 2017).

No estágio mais avançado da doença, a principal causa de incapacidade é a falta de resposta ou complicações causadas com uso de levodopa. Complicações motoras como *wearing-off* e discinesias estão presentes em 78% e 62% entre os 50 pacientes em estágio avançado (classificados pela escala de Hoehn e Yahr como 4 ou 5) de 2 hospitais universitários da Espanha e Portugal. Ainda, flutuações não motoras induzidas pela levodopa levaram a sintomas neuropsiquiátricos, disautonômicos e sensoriais em 48, 24 e 8% respectivamente, da mesma população (COELHO et al., 2010). Esta revisão sistemática corrobora outros estudos que demonstram complicações decorrentes da evolução da doença sem resposta à farmacoterapia. Complicações motoras e não motoras induzidas por levodopa (95%), seguidas de hipotensão postural (35%) e alucinações (21%) foram as mais frequentes em uma coorte com pacientes com doença avançada (período de diagnóstico superior a 15 anos) (HELY et al., 2005). A tentativa de retardar sintomas indesejáveis com o tratamento crônico da levodopa favorece o uso de agonistas dopaminérgicos. Estes, por sua vez, aparecem como responsáveis pelo aumento da incidência de transtornos de controle de impulso (TCI) (KIM et al., 2013). Busca por jogos de azar, hiper sexualidade, compras, alimentação e *punding* estão entre os TCI mais comuns citados na literatura (JOUTSA et al., 2012) (LIM et al., 2011) (WINGO et al., 2009). Por último, a adição de medicamentos para controlar os sintomas que aparecem durante o tratamento leva a um aumento na incidência de eventos discutidos anteriormente, como NA, RAM, EM, MI e IM.

4.5 SISTEMAS DE REVISÃO DE FARMACOTERAPIA

Como alternativa para prevenir esses e outros eventos adversos, a adoção de sistemas de revisão de farmacoterapia pode exercer importante função. Este serviço tem sido adotado em algumas instituições com objetivo de se alcançar desfechos clínicos favoráveis com uso da farmacoterapia. Em ensaio clínico randomizado com pacientes atendidos em um ambulatório de cardiologia, a demonstração de que a consulta prévia (questionários e telefonemas) com o farmacêutico foi capaz de identificar potenciais PRMs. Os pacientes do grupo intervenção foram submetidos a uma revisão multidisciplinar (cardiologista e farmacêutico) da farmacoterapia e apresentaram redução nos problemas quando comparados ao grupo controle (HUISKES et al., 2020). Na DP, também existem resultados positivos quando há um serviço de acompanhamento farmacoterapêutico. Nesse caso, destacou-se a diminuição de eventos como NA e FT, acompanhado de redução nas pontuações da escala PDQ-39 nos campos bem-estar e sintomas autonômicos (FOPPA et al., 2016). A evidência de que o manejo do tratamento pode reduzir a frequência dos problemas na farmacoterapia também já foi demonstrada em uma revisão sistemática e metanálise com objetivo de avaliar o efeito de intervenções em pacientes ambulatoriais com doenças crônicas. A busca por mensuração de dados relacionados a PRMs, morbidade, mortalidade, qualidade vida, busca por atendimento de saúde, custos e danos foi feita em 44 estudos que preencheram os critérios de inclusão. Redução de número de hospitalizações foi observada em análise quantitativa envolvendo 3 trabalhos, porém sem significância estatística. Ainda, desfechos favoráveis como redução de pressão arterial, níveis de hemoglobina glicada entre outros também foram observados, porém com baixo nível de evidência. Por isso, os autores do trabalho concluíram que ainda são necessários estudos mais robustos para confirmar a melhora dos resultados clínicos mensuráveis (VISWANATHAN et al., 2015). O incentivo à garantia de tratamento adequado (necessidade, efetividade e segurança) mantém-se como foco do serviço de revisão de farmacoterapia e pode, após demonstração de mais ensaios clínicos, tornar-se atividade essencial para aumento do alcance de metas terapêuticas entre pacientes polimedicados.

4.6 LIMITAÇÕES

As limitações que impediram uma análise mais aprofundada neste trabalho foram alta heterogeneidade dos dados nos estudos, imprecisão de informações relacionadas à

qualidade de vida para correlações e ausência de registro de doses dos medicamentos para interpretação de problemas na farmacoterapia.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho demonstrou que os problemas na farmacoterapia afetam grande parte da população de pacientes com DP. O evento de NA é o mais prevalente e pode ser responsável pelo agravamento de condições de saúde decorrentes da progressão da doença do difícil manejo de complicações com uso de medicamentos.

5.1.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

O desconhecimento sobre a fisiopatologia da DP impõe dificuldades quanto aos padrões de prescrição dos problemas de saúde a serem tratados à medida que a doença progride, fazendo com que medicamentos inadequados sejam utilizados. Assim, são necessários serviços de educação em saúde e revisão de farmacoterapia para intervenções precoces, a fim de minimizar os resultados negativos da farmacoterapia. Por último, pesquisas futuras sobre medicamentos e grupos farmacológicos específicos podem auxiliar em orientações voltadas para incentivo à individualização do cuidado.

6. REFERÊNCIAS

AMINOFF, M. J.; CHRISTINE, C. W.; FRIEDMAN, J. H.; CHOU, K. L.; LYONS, K. E.; PAHWA, R.; BLOEM, B. R.; PARASHOS, S. A.; PRICE, C. C.; MALATY, I. A.; IANSEK, R.; BODIS-WOLLNER, I.; SUCHOWERSKY, O.; OERTEL, W. H.; ZAMUDIO, J.; OBERDORF, J.; SCHMIDT, P.; OKUN, M. S. Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: Current state of the field and need for guidelines. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 17, n. 3, p. 139-145, 2011.

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 548, 2020.

ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 12, p. 1257-1272, 2016.

AZMI, H.; COCOZIELLO, L.; HARVEY, R.; MCGEE, M.; DESAI, N.; THOMAS, J.; JACOB, B.; ROCCO, A.; KEATING, K.; THOMAS, F. P. Development of a Joint Commission Disease-Specific Care Certification Program for Parkinson Disease in an Acute Care Hospital. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 51, n. 6, p. 313-319, 2019.

BECQUEMONT, L. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives. **Pharmacogenomics**, v. 10, n. 6, p. 961-969, 2009.

BERTOLUCCI, P. H. F.; SCHOR, N. **Guia de neurologia**. Barueri: Manole, 2011

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Basic epidemiology**. Geneva: World Health Organization, 2006. 212 p.

BRAMLEY, T. J.; GERBINO, P. P.; NIGHTENGALE, B. S.; FRECH-TAMAS, F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. **J Manag Care Pharm**, v. 12, n. 3, p. 239-245, 2006.

BRENNAN, K.; GENEVER, R. Managing Parkinson's disease during surgery. **Bmj**, v. 341, n. nov01 2, p. c5718-c5718, 2010.

BUETOW, S.; HENSHAW, J.; BRYANT, L.; O'SULLIVAN, D. Medication timing errors for parkinson's disease: Perspectives held by caregivers and people with parkinson's in New Zealand. **Parkinson's Disease**, v., n., p., 2010.

CALON, F.; RAJPUT, A. H.; HORNYKIEWICZ, O.; BEDARD, P. J.; DI PAOLO, T. Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. **Neurobiol Dis**, v. 14, n. 3, p. 404-416, 2003.

CENCI, M. A. Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. **Front Neurol**, v. 5, n., p. 242, 2014.

CHAGRAOUI; BOULAIN; JUVIN; ANOUAR; BARRIÈRE; DEURWAERDÈRE. L-DOPA in Parkinson's Disease: Looking at the "False" Neurotransmitters and Their Meaning. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 294, 2019.

CHAUDRI, N. A. Adherence to Long-term Therapies Evidence for ActionWorld Health Organization (WHO). 2003, 216 pages [English]. ISBN 92 4 154599 2. **Annals of Saudi Medicine**, v. 24, n. 3, p. 221-222, 2004.

CHOI, Y. H. Interpretation of Drug Interaction Using Systemic and Local Tissue Exposure Changes. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 417, 2020.

CHOU, K. L.; ZAMUDIO, J.; SCHMIDT, P.; PRICE, C. C.; PARASHOS, S. A.; BLOEM, B. R.; LYONS, K. E.; CHRISTINE, C. W.; PAHWA, R.; BODIS-WOLLNER, I.; OERTEL, W. H.; SUCHOWERSKY, O.; AMINOFF, M. J.; MALATY, I. A.; FRIEDMAN, J. H.; OKUN, M. S. Hospitalization in Parkinson disease: A survey of National Parkinson Foundation Centers. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 17, n. 6, p. 440-445, 2011.

COELHO, M.; MARTI, M. J.; TOLOSA, E.; FERREIRA, J. J.; VALLDEORIOLA, F.; ROSA, M.; SAMPAIO, C. Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. **J Neurol**, v. 257, n. 9, p. 1524-1532, 2010.

CONNOLLY, B. S.; LANG, A. E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 311, n. 16, p. 1670-1683, 2014.

CONSENSO. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). **Ars Pharm**, v. 48 (1), n., p., 2007.

COOK, D. J. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 5, p. 376, 1997.

CRAMER, J. A. A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1218-1224, 2004.

DERRY, C. P.; SHAH, K. J.; CAIE, L.; COUNSELL, C. E. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. **Postgraduate Medical Journal**, v. 86, n. 1016, p. 334-337, 2010.

DICKSON, D. W.; BRAAK, H.; DUDA, J. E.; DUYCKAERTS, C.; GASSER, T.; HALLIDAY, G. M.; HARDY, J.; LEVERENZ, J. B.; DEL TREDICI, K.; WSZOLEK, Z. K.; LITVAN, I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. **Lancet Neurol**, v. 8, n. 12, p. 1150-1157, 2009.

DIMATTEO, M. R. Variations in Patient's Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. **Medical Care**, v. 42, n. 3, p. 200-209, 2004.

DODEL, R. C.; EGGERT, K. M.; SINGER, M. S.; EICHHORN, T. E.; POGARELL, O.; OERTEL, W. H. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 13, n. 2, p. 249-254, 1998.

DOMINGO-ECHABURU, S.; LERTXUNDI, U.; GONZALO-OLAZABAL, E.; PERAL, J.; PENA-BANDRES, I. Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients. **Current Drug Therapy**, v. 7, n., p. 164-169, 2012.

ESHRAHGI, M.; RAMÍREZ-JARQUÍN, U. N.; SHAHANI, N.; NUZZO, T.; DE ROSA, A.; SWARNKAR, S.; GALLI, N.; RIVERA, O.; TSAPRAILIS, G.; SCHARAGER-TAPIA, C.; CRYNEN, G.; LI, Q.; THIOLAT, M.-L.; BEZARD, E.; USIELLO, A.; SUBRAMANIAM, S. RasGRP1 is a causal factor in the development of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. **Science Advances**, v. 6, n. 18, p. eaaz7001, 2020.

FERNANDEZ-LLIMOS, F.; TUNEU, L.; BAENA, M. I.; GARCIA-DELGADO, A.; FAUS, M. J. Morbidity and Mortality Associated with Pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, n. 31, p. 3947-3967, 2004.

FLAHERTY, J. H.; PERRY, H. M., 3RD; LYNCHARD, G. S.; MORLEY, J. E. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 55, n. 10, p. M554-559, 2000.

FOPPA, A. A.; CHEMELLO, C.; VARGAS-PELÁEZ, C. M.; FARIAS, M. R. Medication Therapy Management Service for Patients with Parkinson's Disease: A Before-and-After Study. **Neurology and Therapy**, v. 5, n. 1, p. 85-99, 2016.

GALVAN, A.; DEVERGNAS, A.; WICHMANN, T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 9, n., p., 2015.

HEIDENREICH, P. A. Patient adherence: the next frontier in quality improvement. **The American Journal of Medicine**, v. 117, n. 2, p. 130-132, 2004.

HELY, M. A.; MORRIS, J. G. L.; REID, W. G. J.; TRAFFICANTE, R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. **Movement Disorders**, v. 20, n. 2, p. 190-199, 2005.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. Disponível em: <<http://handbook-5-1.cochrane.org>>. Acesso em: 21 jun. 2019

HO, P. M.; RUMSFELD, J. S.; MASOUDI, F. A.; MCCLURE, D. L.; PLOMONDON, M. E.; STEINER, J. F.; MAGID, D. J. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 17, p. 1836-1841, 2006.

HOHL, C. M.; YU, E.; HUNTE, G. S.; BRUBACHER, J. R.; HOSSEINI, F.; ARGENT, C. P.; CHAN, W. W. Y.; WIENS, M. O.; SHEPS, S. B.; SINGER, J. Clinical Decision Rules to Improve the Detection of Adverse Drug Events in Emergency Department Patients: CDRs TO IMPROVE DETECTION OF ADEs. **Academic Emergency Medicine**, v. 19, n. 6, p. 640-649, 2012.

HOU, J. G.; WU, L. J.; MOORE, S.; WARD, C.; YORK, M.; ATASSI, F.; FINCHER, L.; NELSON, N.; SARWAR, A.; LAI, E. C. Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 18, n. 4, p. 377-381, 2012.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

HUISKES, V. J. B.; ENDE, C. H. M.; KRUIJTBOOSCH, M.; ENSING, H. T.; MEIJS, M.; MEIJS, V. M. M.; BURGER, D. M.; BEMT, B. J. F. Effectiveness of medication review on the number of drug-related problems in patients visiting the outpatient cardiology clinic: A randomized controlled trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, n. 1, p. 50-61, 2020.

IVAMA, A. M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M. S. D.; JARAMILLO, N. M.; RECH, N. **Consenso brasileiro de atencao farmaceutica: proposta**. Brasilia: Organizacao Pan-Americana da Saude, 2002

JOST, W.; BAUSCH, J. Patients' perspective on current treatment options for Parkinson's Disease. **Basal Ganglia**, v. 9, n., p. 7-11, 2017.

JOUTSA, J.; MARTIKAINEN, K.; VAHLBERG, T.; KAASINEN, V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 18, n. 10, p. 1079-1083, 2012.

KIM, J.; KIM, M.; KWON, D. Y.; SEO, W. K.; KIM, J. H.; BAIK, J. S.; KOH, S. B. Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease. **J Neurol**, v. 260, n. 2, p. 429-437, 2013.

KULKARNI, A. S.; BALKRISHNAN, R.; ANDERSON, R. T.; EDIN, H. M.; KIRSCH, J.; STACY, M. A. Medication adherence and associated outcomes in medicare health maintenance organization-enrolled older adults with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 23, n. 3, p. 359-365, 2008.

LEONI, O.; MARTIGNONI, E.; COSENTINO, M.; MICHIELOTTO, D.; CALANDRELLA, D.; ZANGAGLIA, R.; RIBOLDAZZI, G.; ORIA, C.; LECCHINI, S.; NAPPI, G.; FRIGO, G. Drug prescribing patterns in Parkinson's disease: a pharmacoepidemiological survey in a cohort of ambulatory patients. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 11, n. 2, p. 149-157, 2002.

LEWITT, P. A.; FAHN, S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. **Neurology**, v. 86, n. 14 Suppl 1, p. S3-12, 2016.

LIM, S. Y.; TAN, Z. K.; NGAM, P. I.; LOR, T. L.; MOHAMED, H.; SCHEE, J. P.; TAN, A. K.; GOH, J. Y.; OOI, E.; SOH, P. C. Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 17, n. 10, p. 761-764, 2011.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p., 2003.

LIMA-DELLAMORA, E. D. C.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; MADRUGA, L. G. D. S. L.; AZEREDO, T. B. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 3, p., 2017.

LISBY, M.; NIELSEN, L. P.; BROCK, B.; MAINZ, J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. **International Journal for Quality in Health Care**, v. 22, n. 6, p. 507-518, 2010.

LUBOMSKI, M.; RUSHWORTH, R. L.; TISCH, S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 86, n. 3, p. 324-330, 2015.

MA, C. L.; SU, L.; XIE, J. J.; LONG, J. X.; WU, P.; GU, L. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 121, n. 2, p. 123-134, 2014.

MAGDALINOU, K. N.; MARTIN, A.; KESSEL, B. Prescribing medications in Parkinson's disease (PD) patients during acute admissions to a District General Hospital. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 13, n. 8, p. 539-540, 2007.

MARCHI, K. C.; CHAGAS, M. H. N.; TUMAS, V.; MIASSO, A. I.; CRIPPA, J. A. D. S.; TIRAPELLI, C. R. Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 18, n. 3, p. 855-862, 2013.

MARTINEZ-RAMIREZ, D.; GIUGNI, J. C.; LITTLE, C. S.; CHAPMAN, J. P.; AHMED, B.; MONARI, E.; WAGLE SHUKLA, A.; HESS, C. W.; OKUN, M. S. Missing Dosages and Neuroleptic Usage May Prolong Length of Stay in Hospitalized Parkinson's Disease Patients. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0124356, 2015.

MASTROIANNI, P. D. C.; VARALLO, F. R.; BARG, M. S.; NOTO, A. R.; GALDURÓZ, J. C. F. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 163-170, 2009.

MCFARLAND, N. R. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 22, n. 4, p. 1117-1142, 2016.

MCGINN, T. G.; GUYATT, G. H.; WYER, P. C.; NAYLOR, C. D.; STIELL, I. G.; RICHARDSON, W. S.; FOR THE EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING, G. Users' Guides to the Medical Literature: XXII: How to Use Articles About Clinical Decision Rules. **Jama**, v. 284, n. 1, p. 79, 2000.

MEYBOOM, R. H.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A. C. An ABC of drug-related problems. **Drug Saf**, v. 22, n. 6, p. 415-423, 2000.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; THE, P. G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MULLER-REBSTEIN, S.; TRENKWALDER, C.; EBENTHEUER, J.; OERTEL, W. H.; CULMSEE, C.; HOGLINGER, G. U. Drug Safety Analysis in a Real-Life Cohort of Parkinson's Disease Patients with Polypharmacy. **CNS Drugs**, v. 31, n. 12, p. 1093-1102, 2017.

MURAD, M. H.; ASI, N.; ALSAWAS, M.; ALAHDAB, F. New evidence pyramid. **Evidence Based Medicine**, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487-497, 2005.

OTUKI, M. F.; CORRER, J. C.; DE SOUZA, T. T. **A prática farmacêutica na farmácia comunitária**. In: (Ed.). Porto Alegre: Artmed, 2013, p.295-325.

PATEL, P.; ZED, P. J. Drug-Related Visits to the Emergency Department: How Big Is the Problem? **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 7, p. 915-923, 2002.

PINTOR-MÁRMOL, A.; BAENA, M. I.; FAJARDO, P. C.; SABATER-HERNÁNDEZ, D.; SÁEZ-BENITO, L.; GARCÍA-CÁRDENAS, M. V.; FIKRI-BENBRAHIM, N.; AZPILICUETA, I.; FAUS, M. J. Terms used in patient safety related to medication: a literature review: TERMINOLOGY OF MEDICATION PATIENT SAFETY. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 21, n. 8, p. 799-809, 2012.

POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMANN, J.; SCHRAG, A. E.; LANG, A. E. Parkinson disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, n., p. 17013, 2017.

POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M.; POEWE, W.; OLANOW, C. W.; OERTEL, W.; OBESO, J.; MAREK, K.; LITVAN, I.; LANG, A. E.; HALLIDAY, G.; GOETZ, C. G.; GASSER, T.; DUBOIS, B.; CHAN, P.; BLOEM, B. R.; ADLER, C. H.; DEUSCHL, G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T. D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, 2014.

REICH, S. G.; SAVITT, J. M. Parkinson's Disease. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 337-350, 2019.

RODRIGUES, L. D.; OLIVEIRA, L. F.; SHINODA, L.; SCORZA, C. A.; FABER, J.; FERRAZ, H. B.; BRITTO, L. R. G.; SCORZA, F. A. Cardiovascular alterations in rats with Parkinsonism induced by 6-OHDA and treated with Domperidone. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 8965, 2019.

SCHNEIDER, A. P. H.; GAEDKE, M. Â.; GARCEZ, A.; BARCELLOS, N. T.; PANIZ, V. M. V. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **International Journal of Clinical Practice**, v. 72, n. 1, p. e13044, 2018.

SCHWARTZ, E. J.; TURGEON, J.; PATEL, J.; PATEL, P.; SHAH, H.; ISSA, A. M.; KNOWLTON, O. V.; KNOWLTON, C. H.; BAIN, K. T. Implementation of a Standardized Medication Therapy Management Plus Approach within Primary Care. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 30, n. 6, p. 701-714, 2017.

SCORZA, F.; SCORZA, C.; FERRAZ, H. Domperidone, Parkinson disease and sudden cardiac death: Mice and men show the way. **Clinics**, v. 70, n. 2, p. 59-61, 2016.

SELLNOW, R. C.; STEECE-COLLIER, K.; ALTWAL, F.; SANDOVAL, I. M.; KORDOWER, J. H.; COLLIER, T. J.; SORTWELL, C. E.; WEST, A. R.; MANFREDSSON, F. P. Striatal Nurr1 Facilitates the Dyskinetic State and Exacerbates Levodopa-Induced Dyskinesia in a Rat Model of Parkinson's Disease. **The Journal of Neuroscience**, v. 40, n. 18, p. 3675-3691, 2020.

SEPPI, K.; WEINTRAUB, D.; COELHO, M.; PEREZ-LLORET, S.; FOX, S. H.; KATZENSCHLAGER, R.; HAMETNER, E.-M.; POEWE, W.; RASCOL, O.; GOETZ, C. G.; SAMPAIO, C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 26, n. S3, p. S42-S80, 2011.

SHIN, J. Y.; HABERMANN, B.; PRETZER-ABOFF, I. Challenges and strategies of medication adherence in Parkinson's disease: A qualitative study. **Geriatric Nursing**, v. 36, n. 3, p. 192-196, 2015.

SHUAIB, U. A.; RAJPUT, A. H.; ROBINSON, C. A.; RAJPUT, A. Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study: Neuroleptic-induced Parkinsonism. **Movement Disorders**, v. 31, n. 3, p. 360-365, 2016.

SIMEONOVA, M.; VRIES, F.; POUWELS, S.; DRIESSEN, J. H. M.; LEUFKENS, H. G. M.; CADARETTE, S. M.; BURDEN, A. M. Increased risk of all-cause mortality associated with domperidone use in Parkinson's patients: a population-based cohort study in the UK. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 11, p. 2551-2561, 2018.

STANG, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **European Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 9, p. 603-605, 2010.

STRAKA, I.; MINÁR, M.; GAŽOVÁ, A.; VALKOVIČ, P.; KYSELOVIČ, J. Clinical aspects of adherence to pharmacotherapy in Parkinson disease: A PRISMA-compliant systematic review. **Medicine**, v. 97, n. 23, p. e10962, 2018.

STRAKA, I.; MINAR, M.; SKORVANEK, M.; GROFIK, M.; DANTEROVA, K.; BENETIN, J.; KURCA, E.; GAZOVA, A.; BOLEKOVA, V.; WYMAN-CHICK, K. A.; KYSELOVIC, J.; VALKOVIC, P. Adherence to Pharmacotherapy in Patients With Parkinson's Disease Taking Three and More Daily Doses of Medication. **Front Neurol**, v. 10, n., p. 799, 2019.

STRAND, L. M.; MORLEY, P. C.; CIPOLLE, R. J.; RAMSEY, R.; LAMSAM, G. D. Drug-related problems: their structure and function. **DICP**, v. 24, n. 11, p. 1093-1097, 1990.

STROUP, D. F. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology A Proposal for Reporting. **Jama**, v. 283, n. 15, p. 2008, 2000.

SVARSTAD, B. L.; CHEWNING, B. A.; SLEATH, B. L.; CLAEISSON, C. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Education and Counseling**, v. 37, n. 2, p. 113-124, 1999.

SZÖKŐ, É.; TÁBI, T.; RIEDERER, P.; VÉCSEI, L.; MAGYAR, K. Pharmacological aspects of the neuroprotective effects of irreversible MAO-B inhibitors, selegiline and rasagiline, in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 125, n. 11, p. 1735-1749, 2018.

TARRANTS, M. L.; DENARIE, M. F.; CASTELLI-HALEY, J.; MILLARD, J.; ZHANG, D. Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 8, n. 4, p. 374-383, 2010.

TURNER, B. J.; LIANG, Y. Drug Overdose in a Retrospective Cohort with Non-Cancer Pain Treated with Opioids, Antidepressants, and/or Sedative-Hypnotics: Interactions with Mental Health Disorders. **J Gen Intern Med**, v. 30, n. 8, p. 1081-1096, 2015.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 124, n. 8, p. 901-905, 2017.

VAN DEN EEDEN, S. K.; TANNER, C. M.; BERNSTEIN, A. L.; FROSS, R. D.; LEIMPETER, A.; BLOCH, D. A.; NELSON, L. M. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. **Am J Epidemiol**, v. 157, n. 11, p. 1015-1022, 2003.

VAN MIL, J. W.; WESTERLUND, L. O.; HERSBERGER, K. E.; SCHAEFER, M. A. Drug-related problem classification systems. **Ann Pharmacother**, v. 38, n. 5, p. 859-867, 2004.

VARALLO, F. R.; CAPUCHO, H. C.; PLANETA, C. S.; MASTROIANNI, P. D. C. Safety Assessment of Potentially Inappropriate Medications Use in Older People and the Factors Associated with Hospital Admission. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 283, 2011.

VERHAGEN METMAN, L.; DEL DOTTO, P.; VAN DEN MUNCKHOF, P.; FANG, J.; MOURADIAN, M. M.; CHASE, T. N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 50, n. 5, p. 1323-1326, 1998.

VISWANATHAN, M.; KAHWATI, L. C.; GOLIN, C. E.; BLALOCK, S. J.; COKER-SCHWIMMER, E.; POSEY, R.; LOHR, K. N. Medication Therapy Management Interventions in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 1, p. 76, 2015.

VON CAMPENHAUSEN, S.; BORNSCHEIN, B.; WICK, R.; BOTZEL, K.; SAMPAIO, C.; POEWE, W.; OERTEL, W.; SIEBERT, U.; BERGER, K.; DODEL, R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 15, n. 4, p. 473-490, 2005.

WALKER, E.; HERNANDEZ, A. V.; KATTAN, M. W. Meta-analysis: Its strengths and limitations. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, n. 6, p. 431-439, 2008.

WANG, T. C.; KU, P. J.; LU, H. L.; HSU, K. C.; TREZISE, D.; WANG, H. Y. Association between Potentially Inappropriate Medication Use and Chronic Diseases in the Elderly. **Int J Environ Res Public Health**, v. 16, n. 12, p., 2019.

WEINTRAUB, D. Patterns and Trends in Antipsychotic Prescribing for Parkinson Disease Psychosis. **Archives of Neurology**, v. 68, n. 7, p. 899, 2011.

WEIR, D. L.; LEE, T. C.; MCDONALD, E. G.; MOTULSKY, A.; ABRAHAMOWICZ, M.; MORGAN, S.; BUCKERIDGE, D.; TAMBLYN, R. Both New and Chronic Potentially Inappropriate Medications Continued at Hospital Discharge Are Associated With Increased Risk of Adverse Events: PIMS IN A PROSPECTIVE COHORT STUDY OF MEDICAL AND SURGICAL PATIENTS. **Journal of the American Geriatrics Society**, v., n., p., 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Conceptual framework for the international classification for patient safety: World Health Organization**, 2009

WINGO, T. S.; EVATT, M.; SCOTT, B.; FREEMAN, A.; STACY, M. Impulse control disorders arising in 3 patients treated with rotigotine. **Clinical Neuropharmacology**, v. 32, n. 2, p. 59-62, 2009.

WINKEL, J.; MATHIASSEN, S. E. Assessment of physical work load in epidemiologic studies: concepts, issues and operational considerations. **Ergonomics**, v. 37, n. 6, p. 979-988, 1994.

**APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

1) Descritores:

Antiparkinson drug, adverse events, drug events, adverse effects, drug effects, adverse reactions, drug reactions, side effect, iatrogenic, drug safety, medication safety, medication errors, inappropriate prescribing, inappropriate medications, inappropriate drug, treatment failure, therapeutic failure, therapy failure, ineffective prescribing, ineffective treatment, ineffective therapeutic, ineffective therapy, ineffectiveness, underprescribing, overprescribing , under prescribing, over prescribing , under prescription, over prescription, underdosing, adherence, non adherence, compliance, non compliance, poor compliance, intoxication, drug toxicity, adverse drug reaction systems, poisoning, overdose, drug interactions, medication problems, drug problems, therapeutic problems, treatment problems, drug induced, drug related, therapy related, medication related, medicine related, quality of life, levodopa, carbidopa, benserazide, bromocriptine, biperiden, trihexyphenidyl, amantadine, pramipexole, selegiline, rasagiline, entacapone, tolcapone, safinamide, rotigotine, apomorphine, rotigotine, physician impairment, comorbidity, polypharmacy, drug prescription, prescription drug overuse, speech disorders, motor activity, amnesia, delirium, depression, anxiety, dementia, syncope, urinary incontinence, constipation, hypotension, hypokinesia, affective symptoms ,cognitive dissonance, tremor, rigidity, psycho symptoms, sleep wake disorders, posture, deglutition, case-control, retrospective, cohort, concurrent, longitudinal, cross-sectional, transversal, observational, prevalence, incidence, observational.

2) Estratégias de busca:

Busca 19/08/2019 - PUBMED

#1 "Parkinson disease" OR "antiparkinson agent" OR levodopa OR carbidopa OR benserazide OR bromocriptine OR biperiden OR trihexyphenidyl OR amantadine OR pramipexole OR selegiline OR rasagiline OR entacapone OR tolcapone OR safinamide OR rotigotine OR apomorphine

#2 "adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR iatrogenic OR "drug safety" OR "medication safety" OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment

failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR ineffectiveness OR "under prescribing" OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR "under dosing" OR adherence OR "non adherence" OR compliance OR "non compliance" OR "poor compliance" OR intoxication OR "drug toxicity" OR "adverse drug reaction systems" OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related" OR "quality of life" OR "medication therapy management" OR "physician impairment" OR comorbidity OR polypharmacy OR "drug prescriptions" OR "prescription drug overuse" OR "speech disorders" OR "motor activity" OR amnesia OR delirium OR depression OR anxiety OR dementia OR syncope OR "urinary incontinence" OR constipation OR hypotension OR hypokinesia OR "affective symptoms" OR "cognitive dissonance" OR tremor OR rigidity OR "psycho symptoms" OR "sleep wake disorders" OR posture OR deglutition

#3 case-control OR "case control" OR case-comparison OR case-compeer OR "case-control studies" OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR "cross sectional" OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence

Combinação

((("Parkinson disease"[Title/Abstract] OR "antiparkinson agent"[Title/Abstract] OR levodopa[Title/Abstract] OR carbidopa[Title/Abstract] OR benserazide[Title/Abstract] OR bromocriptine[Title/Abstract] OR biperiden[Title/Abstract] OR trihexyphenidyl[Title/Abstract] OR amantadine[Title/Abstract] OR pramipexole[Title/Abstract] OR selegiline[Title/Abstract] OR rasagiline[Title/Abstract] OR entacapone[Title/Abstract] OR tolcapone[Title/Abstract] OR safinamide[Title/Abstract] OR rotigotine[Title/Abstract] OR apomorphine[Title/Abstract]) AND ("adverse events"[Title/Abstract] OR "drug events"[Title/Abstract] OR "adverse effects"[Title/Abstract] OR "drug effects"[Title/Abstract] OR "adverse reactions"[Title/Abstract] OR "drug reactions"[Title/Abstract] OR "side effect"[Title/Abstract] OR

iatrogenic[Title/Abstract] OR "drug safety"[Title/Abstract] OR "medication safety"[Title/Abstract] OR "medication errors"[Title/Abstract] OR "inappropriate prescribing"[Title/Abstract] OR "inappropriate medications"[Title/Abstract] OR "inappropriate drug"[Title/Abstract] OR "treatment failure"[Title/Abstract] OR "therapeutic failure"[Title/Abstract] OR "therapy failure"[Title/Abstract] OR "ineffective prescribing"[Title/Abstract] OR "ineffective treatment"[Title/Abstract] OR "ineffective therapy"[Title/Abstract] OR ineffectiveness[Title/Abstract] OR "under prescribing"[Title/Abstract] OR overprescribing[Title/Abstract] OR "under prescribing"[Title/Abstract] OR "over prescribing"[Title/Abstract] OR "under prescription"[Title/Abstract] OR "over prescription"[Title/Abstract] OR "under dosing"[Title/Abstract] OR adherence[Title/Abstract] OR "non adherence"[Title/Abstract] OR compliance[Title/Abstract] OR "non compliance"[Title/Abstract] OR "poor compliance"[Title/Abstract] OR intoxication[Title/Abstract] OR "drug toxicity"[Title/Abstract] OR poisoning[Title/Abstract] OR overdose[Title/Abstract] OR "drug interactions"[Title/Abstract] OR "medication problems"[Title/Abstract] OR "drug problems"[Title/Abstract] OR "therapeutic problems"[Title/Abstract] OR "treatment problems"[Title/Abstract] OR "drug induced"[Title/Abstract] OR "drug related"[Title/Abstract] OR "therapy related"[Title/Abstract] OR "medication related"[Title/Abstract] OR "medicine related"[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract] OR "medication therapy management"[Title/Abstract] OR "physician impairment"[Title/Abstract] OR comorbidity[Title/Abstract] OR polypharmacy[Title/Abstract] OR "drug prescriptions"[Title/Abstract] OR "prescription drug overuse"[Title/Abstract] OR "speech disorders"[Title/Abstract] OR "motor activity"[Title/Abstract] OR amnesia[Title/Abstract] OR delirium[Title/Abstract] OR depression[Title/Abstract] OR anxiety[Title/Abstract] OR dementia[Title/Abstract] OR syncope[Title/Abstract] OR "urinary incontinence"[Title/Abstract] OR constipation[Title/Abstract] OR hypotension[Title/Abstract] OR hypokinesia[Title/Abstract] OR "affective symptoms"[Title/Abstract] OR "cognitive dissonance"[Title/Abstract] OR tremor[Title/Abstract] OR rigidity[Title/Abstract] OR "sleep wake disorders"[Title/Abstract] OR posture[Title/Abstract] OR deglutition[Title/Abstract])) AND (case-control[Title/Abstract] OR "case control"[Title/Abstract] OR case-comparison[Title/Abstract] OR case-compeer[Title/Abstract] OR "case-control

studies"[Title/Abstract] OR case-base[Title/Abstract] OR
 retrospective[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract]
 OR longitudinal[Title/Abstract] OR cross-sectional[Title/Abstract] OR "cross
 sectional"[Title/Abstract] OR transversal[Title/Abstract] OR
 observational[Title/Abstract] OR prevalence[Title/Abstract] OR
 incidence[Title/Abstract])
 1919 trabalhos em 19/08/2019.

Busca 19/08/2019 SCOPUS

(TITLE-ABS ("Parkinson disease" OR "antiparkinson agent" OR levodopa
 OR carbidopa OR benserazide OR bromocriptine OR biperiden OR trihexyphenidyl
 OR amantadine OR pramipexole OR selegiline OR rasagiline OR entacapone OR
 tolcapone OR safinamide OR rotigotine OR apomorphine) AND ("adverse events"
 "adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR
 "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR iatrogenic OR "drug
 safety" OR "medication safety" OR "medication errors" OR "inappropriate
 prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment
 failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR
 "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR
 ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing"
 OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR
 underdosing OR adherence OR "non adherence" OR compliance OR "non
 compliance" OR "poor compliance" OR intoxication OR "drug toxicity" OR "adverse
 drug reaction systems" OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR
 "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR
 "treatment problems" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR
 "medication related" OR "medicine related" OR "quality of life" OR "medication
 therapy management" OR "physician impairment" OR comorbidity OR
 polypharmacy OR "drug prescriptions" OR "prescription drug overuse" OR "speech
 disorders" OR "motor activity" OR amnesia OR delirium OR depression OR anxiety
 OR dementia OR syncope OR "urinary incontinence" OR constipation OR
 hypotension OR hypokinesia OR "affective symptoms" OR "cognitive dissonance"
 OR tremor OR rigidity OR "psycho symptoms" OR "sleep wake disorders" OR
 posture OR deglutition) AND (case-control OR "case control" OR case-comparison

OR case-compeer OR "case-control studies" OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR "cross sectional" OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence))

1515 trabalhos em 19/08/2019

Busca 19/08/2019 LILACS

#1:"Parkinson Disease" OR "Antiparkinson Agents" OR Levodopa OR carbidopa OR benserazide OR bromocriptine OR biperiden OR trihexyphenidyl OR amantadine OR pramipexole OR selegiline OR rasagiline OR entacapone OR tolcapone OR safinamide OR rotigotine OR apomorphine OR rotigotine

#2:"Iatrogenic Disease" OR "Medication Errors" OR "Inappropriate Prescribing" OR "Treatment Failure" OR "Inappropriate Prescribing" OR "Patient Compliance" OR Compliance OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR /poisoning OR "Drug Overdose" OR "Drug Interactions" OR "Quality of Life" OR "Physician Impairment" OR Comorbidity OR Polypharmacy OR "Drug Prescriptions" OR "Prescription Drug Overuse" OR "Speech Disorders" OR "Motor Activity" OR Amnesia OR delirium OR depression OR anxiety OR dementia OR Syncope OR "Urinary Incontinence" OR constipation OR hypotension OR Hypokinesia OR "Affective Symptoms" OR "Cognitive Dissonance" OR Tremor OR Ataxia OR "Muscle Rigidity" OR "Sleep Wake Disorders" OR Posture OR Deglutition

#3 case-control OR "case control" OR case-comparison OR case-compeer OR case-referrent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR "cross sectional" OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence

Combinação

"Parkinson Disease" OR "Antiparkinson Agents" OR Levodopa OR carbidopa OR benserazide OR bromocriptine OR biperiden OR trihexyphenidyl OR amantadine OR pramipexole OR selegiline OR rasagiline OR entacapone OR tolcapone OR safinamide OR rotigotine OR apomorphine OR rotigotine [Palavras] and "Iatrogenic Disease" OR "Medication Errors" OR "Inappropriate Prescribing" OR "Treatment Failure" OR "Inappropriate Prescribing" OR "Patient Compliance" OR Compliance OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR /poisoning OR "Drug Overdose" OR "Drug Interactions" OR "Quality of Life" OR "Physician

Impairment" OR Comorbidity OR Polypharmacy OR "Drug Prescriptions" OR "Prescription Drug Overuse" OR "Speech Disorders" OR "Motor Activity" OR Amnesia OR delirium OR depression OR anxiety OR dementia OR Syncope OR "Urinary Incontinence" OR constipation OR hypotension OR Hypokinesia OR "Affective Symptoms" OR "Cognitive Dissonance" OR Tremor OR Ataxia OR "Muscle Rigidity" OR "Sleep Wake Disorders" OR Posture OR Deglutition [Palavras] and case-control OR "case control" OR case-comparison OR case-compeer OR case-referrent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR "cross sectional" OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence [Palavras]

20 trabalhos em 19/08/2019.

Busca IPA 19/08/2019

Combinação

("Parkinson disease" OR "antiparkinson agent" OR levodopa OR carbidopa OR benserazide OR bromocriptine OR biperiden OR trihexyphenidyl OR amantadine OR pramipexole OR selegiline OR rasagiline OR entacapone OR tolcapone OR safinamide OR rotigotine OR apomorphine) AND ("adverse events" OR "drug events" OR "adverse effects" OR "drug effects" OR "adverse reactions" OR "drug reactions" OR "side effect" OR iatrogenic OR "drug safety" OR "medication safety" OR "medication errors" OR "inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "inappropriate drug" OR "treatment failure" OR "therapeutic failure" OR "therapy failure" OR "ineffective prescribing" OR "ineffective treatment" OR "ineffective therapeutic" OR "ineffective therapy" OR ineffectiveness OR underprescribing OR overprescribing OR "under prescribing" OR "over prescribing" OR "under prescription" OR "over prescription" OR underdosing OR adherence OR "non adherence" OR compliance OR "non compliance" OR "poor compliance" OR intoxication OR "drug toxicity" OR "adverse drug reaction systems" OR poisoning OR overdose OR "drug interactions" OR "medication problems" OR "drug problems" OR "therapeutic problems" OR "treatment problems" OR "drug induced" OR "drug related" OR "therapy related" OR "medication related" OR "medicine related" OR "quality of life" OR "medication therapy management" OR "physician impairment" OR comorbidity OR polypharmacy OR "drug prescriptions"

OR "prescription drug overuse" OR "speech disorders" OR "motor activity" OR amnesia OR delirium OR depression OR anxiety OR dementia OR syncope OR "urinary incontinence" OR constipation OR hypotension OR hypokinesia OR "affective symptoms" OR "cognitive dissonance" OR tremor OR rigidity OR "psycho symptoms" OR "sleep wake disorders" OR posture OR deglutition) AND (case-control OR "case control" OR case-comparison OR case-compeer OR case-referrent OR case-base OR retrospective OR cohort OR concurrent OR longitudinal OR cross-sectional OR cross AND sectional OR transversal OR observational OR prevalence OR incidence)

233 trabalhos em 19/08/2019.

**APÊNDICE 2 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

AUTOR	ANO	TÍTULO
M. Coelho, et al.	2010	Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort
J. G. Hou, et al.	2012	Assessment of appropriate medication administration for hospitalized patients with Parkinson's disease
W. Jost; J. Bausch	2017	Patients' perspective on current treatment options for Parkinson's Disease
U. Lertxundi, et al.	2017	Medication errors in Parkinson's disease inpatients in the Basque Country
K. C. Marchi, et al.	2013	Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado Adherence to medication among patients with Parkinson's disease treated at a specialized outpatient unit
S. Muller-Rebstein, et al.	2017	Drug Safety Analysis in a Real-Life Cohort of Parkinson's Disease Patients with Polypharmacy
I. Straka, et al.	2019	Adherence to Pharmacotherapy in Patients With Parkinson's Disease Taking Three and More Daily Doses of Medication
M. L. Tarrants, et al.	2010	Drug Therapies for Parkinson's Disease: A Database Analysis of Patient Compliance and Persistence
M. Lubomski, et al.	2014	Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study
S. Domingo-Echaburu, et al.	2012	Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients
A. S. Kulkarni, et al.	2008	Medication Adherence and Associated Outcomes in Medicare Health Maintenance Organization-Enrolled Older Adults with Parkinson's Disease
D. Martinez-Ramirez, et al.	2015	Missing Dosages and Neuroleptic Usage May Prolong Length of Stay in Hospitalized Parkinson's Disease Patients

APÊNDICE 3 - ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE

AUTOR	ANO	TÍTULO
W. Jost; J. Bausch	2017	Patients' perspective on current treatment options for Parkinson's Disease
K. C. Marchi, et al.	2013	Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado Adherence to medication among patients with Parkinson's disease treated at a specialized outpatient unit
I. Straka, et al.	2019	Adherence to Pharmacotherapy in Patients With Parkinson's Disease Taking Three and More Daily Doses of Medication
M. L. Tarrants, et al.	2010	Drug Therapies for Parkinson's Disease: A Database Analysis of Patient Compliance and Persistence
M. Lubomski, et al.	2014	Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study
S. Domingo-Echaburu, et al.	2012	Inappropriate Antidopaminergic Drug Use in Parkinson's Disease Inpatients
A. S. Kulkarni, et al.	2008	Medication Adherence and Associated Outcomes in Medicare Health Maintenance Organization-Enrolled Older Adults with Parkinson's Disease

**APÊNDICE 4 - ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO
SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS PARA EXCLUSÃO APÓS
LEITURA NA ÍNTEGRA**

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
V. Bruno, et al.	2018	Botulinum Toxin Type A for Pain in Advanced Parkinson's Disease	O estudo apresenta alguma intervenção, ou não é um estudo observacional
G. Gomez Arevalo, et al.	1997	Clinical and pharmacological differences in early- versus late-onset Parkinson's disease	
M. Harris, et al.	2019	A clinical process redesign project to improve outcomes and reduce care variance for people with Parkinson's disease	
Á. Sesar, et al.	2017	Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients	
R. W. K. Borgemeester, et al.	2017	Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with cognitive dysfunction: A retrospective long-term follow-up study	
A. Korchounov, et al.	2004	Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease	
D. G. Standaert, et al.	2017	Effect of Levodopa-carbidopa Intestinal Gel on Non-motor Symptoms in Patients with Advanced Parkinson's Disease	
E. Tolosa, et al.	2012	Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease	
A. Rizos, et al.	2016	A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists	
A. Fasano, et al.	2012	Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life	
H. Honig, et al.	2009	Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life	
M. Zibetti, et al.	2014	Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: A 7-year experience	

S. A. Factor, et al.	2003	Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis	
F. Grandas; B. Hernández	2007	Long-term effectiveness and quality of life improvement in entacapone-treated Parkinson's disease patients: The effects of an early therapeutic intervention	
M. Kitagawa; K. Tashiro	2005	Low-dose levodopa therapy in Japanese patients with Parkinson's disease: a retrospective study	
M. Jog, et al.	2008	Naturalistic evaluation of entacapone in patients with signs and symptoms of L-dopa wearing-off	
S. Drapier, et al.	2016	Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study	
C. Ruiz-Huete, et al.	2008	[Rotigotine in the treatment of Parkinson's disease. A study on a sample of 150 patients]	
P. Barbosa, et al.	2019	Saccadic Direction Errors are Associated with Impulsive Compulsive Behaviours in Parkinson's Disease Patients	
A. Churchyard, et al.	1999	Selegiline-induced postural hypotension in Parkinson's disease: a longitudinal study on the effects of drug withdrawal	
M. Panisset, et al.	2014	Serotonin toxicity association with concomitant antidepressants and rasagiline treatment: retrospective study (STACCATO)	
G. Ebersbach, et al.	2010	Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD)	
G. Ebersbach, et al.	2009	Tolcapone in elderly patients with Parkinson's disease: a prospective open-label multicenter non-interventional trial	
D. W. Brodell, et al.	2012	Carbidopa/levodopa dose elevation and safety concerns in Parkinson's patients: a cross-sectional and cohort design	Contém apenas padrões de prescrição
G. A. Heckman, et al.	2017	Clinical Complexity and Use of Antipsychotics and Restraints in Long-Term Care Residents with Parkinson's Disease	
E. Cubo, et al.	2014	Comparison of the clinical profile of Parkinson's disease between Spanish and Cameroonian cohorts	

P. Martinez-Martin; B. Hernandez; J. Ricart	2014	Factors determining when to start levodopa/carbidopa/entacapone treatment in Spanish patients with Parkinson's disease	
Y. J. Guo, et al.	2014	Initial medication in patients of newly diagnosed Parkinson's disease in Taiwan	
N. Herrmann, et al.	2013	Management of Neuropsychiatric Symptoms in Long-Term Care Residents with Parkinson's Disease A Retrospective Cohort Study	
A. Hand, et al.	2016	Medication use in people with late stage Parkinson's disease and parkinsonism living at home and in institutional care in north-east England: A balance of symptoms and side-effects?	
D. Weintraub, et al.	2011	Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson disease psychosis	
J. H. Bower, et al.	2018	Prevalence of and indications for antipsychotic use in Parkinson's disease	
S. Bhattacharjee; L. Goldstone; T. Warholak	2016	Prevalence, Patterns and Predictors of Psychotropic Polypharmacy among Elderly Individuals with Parkinson's Disease in Long Term Care Settings in the United States	
M. J. Asha, et al.	2018	Subthalamic deep brain stimulation under general anesthesia and neurophysiological guidance while on dopaminergic medication: comparative cohort study	
J. A. Crispo, et al.	2015	Trends in inpatient antiparkinson drug use in the USA, 2001-2012	
A. Hassan, et al.	2012	What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study	
T. E. Delea, et al.	2010	Adherence with levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa and entacapone as separate tablets in patients with Parkinson's disease	Não mostra problema na farmacoterapia ou causalidade
C. W. Chang, et al.	2019	Anxiety and Levodopa Equivalent Daily Dose Are Potential Predictors of Sleep Quality in Patients With Parkinson Disease in Taiwan	

R. Ciurleo, et al.	2018	Assessment of Duodopa((R)) effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers
D. Weintraub, et al.	2016	Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease
B. Muller, et al.	2013	Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease
V. A. Bruno, et al.	2016	Botulinum Toxin Use in Refractory Pain and Other Symptoms in Parkinsonism
J. Wener, et al.	1976	Cardiovascular effects of levodopa in aged versus younger patients with Parkinson's disease
T. Gazibara, et al.	2019	Change in fear of falling in Parkinson's disease: a two-year prospective cohort study
K. Dashtipour, et al.	2015	Clinical Outcomes in Patients with Parkinson's Disease Treated with a Monoamine Oxidase Type-B inhibitor: A Cross-Sectional, Cohort Study
M. Ataide; C. M. Franco; O. G. Lins	2014	Daytime sleepiness in Parkinson's disease: perception, influence of drugs, and mood disorder
W. H. Jost; K. Engemann	2016	Drug Treatment of Parkinson's Disease: Self-Assessment of Patients in a Cross-Sectional Survey
A. Heranval, et al.	2016	Drugs with potential cardiac adverse effects: Retrospective study in a large cohort of parkinsonian patients
E. Singer	1974	Effect of treatment with levodopa on parkinson patients' social functioning and outlook on life
J. Joutsa, et al.	2012	Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease
M. R. Lemke, et al.	2006	Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease
M. L. E. Bianchi, et al.	2019	Efficacy of safinamide on non-motor symptoms in a cohort of patients affected by idiopathic Parkinson's disease
J. M. Major, et al.	2018	Entacapone and prostate cancer in Parkinson's disease patients: A large Veterans Affairs healthcare system study

H. S. Dafsari, et al.	2019	EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease
M. D. Gjerstad, et al.	2006	Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?
S. A. Parashos, et al.	2013	Falls in Parkinson disease: analysis of a large cross-sectional cohort
M. Michalowska, et al.	2005	Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life
J. Perez-Perez, et al.	2015	Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients
Z. Qin, et al.	2009	Health related quality of life in early Parkinson's disease: impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort
J. Leibner, et al.	2010	The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease
V. Voon, et al.	2011	Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study
A. Marques, et al.	2018	Impulse control disorders in Parkinson's disease patients with RLS: a cross sectional-study
S. Y. Lim, et al.	2011	Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP
A. J. Espay, et al.	2019	Lack of independent mood-enhancing effect for dopaminergic medications in early Parkinson's disease
M. Wilken, et al.	2019	Latency of re-emergent tremor in Parkinson's disease is influenced by levodopa
G. Ganga, et al.	2013	Longitudinal study of levodopa in Parkinson's disease: effects of the advanced disease phase
B. G. Clissold, et al.	2006	Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease
F. Klostermann, et al.	2012	Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion

D. Thu Trang, et al.	2017	Mortality and Antipsychotic Drug Use in Elderly Patients With Parkinson Disease in Nursing Homes	
M. Thorogood, et al.	1998	Mortality in people taking selegiline: observational study	
J. Kulisevsky, et al.	2008	Motor changes during sertraline treatment in depressed patients with Parkinson's disease	
N. Ogawa, et al.	1997	Nationwide multicenter prospective study on the long-term effects of bromocriptine for Parkinson's disease. Final report of a ten-year follow-up	
Y. H. Hiorth, et al.	2014	Natural history of falls in a population-based cohort of patients with Parkinson's disease: an 8-year prospective study	
C. Jugel, et al.	2013	Neuropathy in Parkinson's disease patients with intestinal levodopa infusion versus oral drugs	
G. M. Pontone, et al.	2013	Pharmacologic treatment of anxiety disorders in Parkinson disease	
J. T. Jarvela; V. Kaasinen	2016	Pharmacotherapy and generic health-related quality of life in Parkinson's disease	
M. Tinazzi, et al.	2015	Pisa syndrome in Parkinson disease: An observational multicenter Italian study	
M. F. Lew; G. Kricorian	2007	Results from a 2-year centralized tolcapone liver enzyme monitoring program	
A. Singh, et al.	2007	Risk factors for pathologic gambling and other compulsions among Parkinson's disease patients taking dopamine agonists	
S. Y. Kang, et al.	2017	Sleepiness and Depression in Parkinson's Disease Patients Treated with Ropinirole and Levodopa	
M. Kuzu, et al.	2016	Switch from immediate-release pramipexole to extended-release pramipexole: The safety and efficacy characteristics of sixty-eight patients	
O. V. Tveiten, et al.	2013	Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study	
P. Gjerden; J. G. Bramness; L. Slordal	2009	The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study	

L. Gaboriau, et al.	2014	Aripiprazole: a new risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports	o contém dados que confirmem o diagnóstico de doença de Parkinson ou está relacionado a outra doença
D. V. Moretti, et al.	2014	Behavioral and neurophysiological effects of transdermal rotigotine in atypical parkinsonism	
Á. G. Vallejos-Narváez, et al.	2019	Carga anticolinérgica en pacientes mayores de 65 años con tratamiento farmacológico ambulatorio en una población colombiana^ies Anticholinergic load in patients older 65 years with ambulatory pharmacological treatment in a Colombian population^ien	
P. Haueis, et al.	2012	Coprescription of levodopa with antipsychotics in a population of 84,596 psychiatric inpatients from 1994 to 2008	
S. Bayard; M. C. Langenier; Y. Dauvilliers	2013	Decision-making, reward-seeking behaviors and dopamine agonist therapy in restless legs syndrome	
S. A. Hollingworth, et al.	2015	Dopamine Agonists: Time Pattern of Adverse Effects Reporting in Australia	
A. Mandal, et al.	2010	Drug safety monitoring in patients of movement disorders of a tertiary care hospital	
E. Nabovati, et al.	2016	Incidence rate and pattern of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large outpatient population of a developing country	
H. H. Fernandez, et al.	2003	Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients	
D. V. Moretti; G. Binetti; O. Zanetti; G. B. Frisoni	2014	Non-ergot dopamine agonist rotigotine as a promising therapeutic tool in atypical parkinsonism syndromes: a 24 months pilot observational open-label study	
L. Wermuth	1988	Outpatient treatment of Parkinson's disease	
K. Desboeuf, et al.	2006	Prevalence and costs of parkinsonian syndromes associated with orthostatic hypotension	
T. J. Moore; J. Glenmullen; D. R. Mattison	2014	Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs	

F. Bogazzi, et al.	2008	Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia	
F. Chaimowicz; J. Ferreira Tde; D. F. Miguel	2000	Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil	
J. A. Crispo, et al.	2016	Associations between Anticholinergic Burden and Adverse Health Outcomes in Parkinson Disease	Dados insuficientes para relação com problema na farmacoterapia
A. G. Barbe, et al.	2019	Circadian rhythms and influencing factors of xerostomia among Parkinson's disease patients	
A. H. Rajput, et al.	2002	Clinical-pathological study of levodopa complications	
A. Raggi, et al.	2012	Concordance between severity of disease, prevalence of nonmotor symptoms, patient-reported quality of life and disability and use of medication in Parkinson's disease	
L. Almeida, et al.	2017	Depressive Symptoms are Frequent in Atypical Parkinsonian Disorders	
A. Beckman, et al.	2005	The difficulty of opening medicine containers in old age: A population-based study	
O. Rascol, et al.	2015	Falls in ambulatory non-demented patients with Parkinson's disease	
A. Antonini, et al.	2017	ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease	
G. Alves; T. Wentzel-Larsen; J. P. Larsen	2004	Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease?	
S. Buetow, et al.	2010	Medication timing errors for parkinson's disease: Perspectives held by caregivers and people with parkinson's in New Zealand	
D. A. Gallagher, et al.	2007	Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series	
M. Balzer-Geldsetzer, et al.	2018	Quality of life in a German cohort of Parkinson's patients assessed with three different measures	
J. J. Ferreira, et al.	2006	Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-	

		matched healthy volunteers	
H. Sawada, et al.	2013	Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study	
M. Harris; M. Fry	2017	The utilisation of one district hospital emergency department by people with Parkinson's disease	
H. L. Tyne, et al.	2004	A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease	Relacionado a um único evento/medicamento
H. Reichmann; W. H. Jost; M. Klasser	2009	Add-on therapy with rasagiline: Improvement in quality of life and motor fluctuations in parkinsonian patients	
W. G. Ondo, et al.	2012	Apomorphine injections: Predictors of initial common adverse events and long term tolerability	
T. E. Delea; S. K. Thomas; M. Hagiwara	2011	The Association between Adherence to Levodopa/Carbidopa/Entacapone Therapy and Healthcare Utilization and Costs among Patients with Parkinson's Disease A Retrospective Claims-Based Analysis	
E. Bellosta Diago, et al.	2017	Association between REM sleep behaviour disorder and impulse control disorder in patients with Parkinson's disease	
S. Happe; K. Berger	2001	The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease--a prospective study	
J. A. G. Crispo, et al.	2016	Associations Between Cardiovascular Events and Nonergot Dopamine Agonists in Parkinson's Disease	
N. R. Khadem; M. J. Nirenberg	2010	Carbidopa/levodopa pharmacy errors in Parkinson's disease	
E. S. Castro, et al.	2016	Causes and factors related to dopamine agonist withdrawal in Parkinson's disease	
J. Kim, et al.	2013	Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease	
M. Pondal, et al.	2013	Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic	

B. T. Junho, et al.	2018	Clinical Predictors of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease	
D. Santos-Garcia, et al.	2018	Continuous intestinal infusion of levodopa-carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease in Spain: Subanalysis by autonomous community	
E. Olivola, et al.	2019	Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: causes of discontinuation and subsequent treatment strategies	
M. Rambour, et al.	2014	Continuous subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease: Retrospective analysis of a series of 81 patients	
C. Renoux, et al.	2012	Dopamine agonist use and the risk of heart failure	
S. Patel, et al.	2017	Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) in a tertiary Parkinson disease treatment center	
C. A. Rabinak; M. J. Nirenberg	2010	Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease	
D. Ecker; A. Unrath; J. Kassubek; M. Sabolek	2009	Dopamine Agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study	
R. Cilia, et al.	2014	Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome	
A. Schrag; N. Quinn	2000	Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study	
A. Antonini, et al.	2013	Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care	
O. Bajenaru, et al.	2016	The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience	
W. H. Jost, et al.	2018	Effectiveness and safety of safinamide as add-on to levodopa in patients with parkinson's disease: Non-interventional study	

A. Zenzola, et al.	2001	Efficacy and tolerability of dopamine agonists in a parkinsonian population
H. Reichmann; W. H. Jost	2010	Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use--a post-marketing observational study in patients with Parkinson's disease
V. Voon, et al.	2007	Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease
L. Kadastik-Eerme; N. Taba; T. Asser; P. Taba	2017	Factors associated with motor complications in Parkinson's disease
R. Ou, et al.	2014	Freezing of gait in Chinese patients with Parkinson disease
J. M. Bostwick, et al.	2009	Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease
S. A. Parashos; C. L. Wielinski; J. A. Kern	2004	Frequency, reasons, and risk factors of entacapone discontinuation in Parkinson disease
A. Antonini, et al.	2015	Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes
I. Regidor, et al.	2019	Impact of Disease Duration in Effectiveness of Treatment with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel and Factors Leading to Discontinuation
P. J. Garcia-Ruiz, et al.	2014	Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: A multicentre study
M. Auyeung, et al.	2011	Impulse control disorders in Chinese Parkinson's disease patients: the effect of ergot derived dopamine agonist
K. Rohde, et al.	2013	[Impulsive-compulsive behaviours in a German Parkinson's disease outpatient sample]
K. Kulkantrakorn, et al.	2006	Levodopa induced motor complications in Thai Parkinson's disease patients
A. Antonini, et al.	2017	Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry

P. Turcano, et al.	2018	Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study
C. Moskovitz, et al.	1978	Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon
T. E. Kimber, et al.	2017	Long-term adherence to apomorphine infusion in patients with Parkinson disease: a 10-year observational study
F. Valldeoriola, et al.	2016	Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel in 177 Spanish patients with advanced Parkinson's disease
M. Buongiorno, et al.	2015	Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry
G. Shoval, et al.	2017	Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality in Parkinson disease patients
L. Bazan-Rodriguez, et al.	2016	No Difference on Adherence Between Immediate-Release Versus Extended-Release Dopamine Agonists in Uninsured Subjects with Parkinson's Disease
R. Kruger, et al.	2017	An Observational Study of the Effect of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel on Activities of Daily Living and Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease Patients
J. T. Hinkle, et al.	2018	Onset and Remission of Psychosis in Parkinson's Disease: Pharmacologic and Motoric Markers
D. Devos	2009	Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease
S. Mantri, et al.	2019	Patterns of Dementia Treatment and Frank Prescribing Errors in Older Adults With Parkinson Disease
A. Merola, et al.	2016	Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment
K. R. Chaudhuri, et al.	2015	A Pilot Prospective, Multicenter Observational Study of Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease

L. Ameghino; V. Bruno; M. Merello	2018	Postural Disorders and Antiparkinsonian Treatments in Parkinson Disease: An Exploratory Case-Control Study
S. Perez-Lloret, et al.	2012	Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with parkinson disease
D. Crockford , et al.	2008	Prevalence of problem and pathological gambling in Parkinson's disease
S. Perez-Lloret, et al. Schelosky; F. Tison; O. Rascol	2014	Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease
W. H. Jost, et al.	2008	Rasagiline in daily clinical use: Results of a treatment study of Parkinson patients with a combination treatment
S. Ouma, et al.	2017	The Risk Factors for the Wearing-off Phenomenon in Parkinson's Disease in Japan: A Cross-sectional, Multicenter Study
G. Trifiro, et al.	2012	Risk of Cardiac Valve Regurgitation with Dopamine Agonist use in Parkinson's Disease and Hyperprolactinaemia A Multi-Country, Nested Case-Control Study
M. Etminan, et al.	2017	Risk of Gambling Disorder and Impulse Control Disorder With Aripiprazole, Pramipexole, and Ropinirole A Pharmacoepidemiologic Study
F. Chekani, et al.	2019	Risk of pneumonia associated with atypical antipsychotic use in nursing home residents with Parkinson's disease
A. Ceballos-Baumann; H. J. Haack	2011	Rotigotine transdermal patch in combination therapy for Parkinson's disease - observations in routine clinical practice
M. Takahashi, et al.	2018	Safety and effectiveness of istradefylline in patients with Parkinson's disease: interim analysis of a post-marketing surveillance study in Japan
K. Eggert; W. H. Oertel; A. J. Lees	2014	Safety and efficacy of tolcapone in the long-term use in Parkinson disease: an observational study
M. Poletti, et al.	2013	A Single-Center, Cross-Sectional Prevalence Study of Impulse Control Disorders in Parkinson Disease Association With Dopaminergic Drugs

J. L. Montastruc, et al.	2001	Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study	
F. Sixel-Döring, et al.	2011	Subcutaneous apomorphine infusion therapy in advanced Parkinson's disease: Long-term follow-up of effectivity, tolerability and patient satisfaction	
J. Avorn, et al.	2005	Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease	
K. Grosset, et al.	2004	Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table	
L. Gomide, et al.	2008	Use of clozapine in Brazilian patients with Parkinson's disease	
M. Sensi, et al.	2017	Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up	
A. Schrag, et al.	2015	Why do patients with Parkinson's disease fall? A cross-sectional analysis of possible causes of falls	
J. M. Lucca, et al.	2015	An adverse drug interaction of haloperidol with levodopa	Relato de caso
M. Schwartz, et al.	2008	Cardiotoxicity after massive amantadine overdose	
I. Talvik, et al.	2010	Cases of dopa-responsive dystonia (Segawa disease) in Estonia	
E. K. Tan; W. Ondo	2000	Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema	
L. M. Rose; M. J. Ohlinger; V. F. Mauro	2000	A hypertensive reaction induced by concurrent use of selegiline and dopamine	
T. S. Wingo, et al.	2009	Impulse control disorders arising in 3 patients treated with rotigotine	
R. S. Ryback; R. S. Schwab	1971	Manic response to levodopa therapy. Report of a case	
F. Martin Fernandez; T. Martin Gonzalez	2009	Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson' disease	

W. T. Luchsinger; N. Gambhir; D. DeMoss	2018	Prevention of dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: A case report	
R. Lefaucheur, et al.	2014	Tendon rupture as an adverse effect of rasagiline	
J. U. Postma; W. Van Tilburg	1975	Visual hallucinations and delirium during treatment with amantadine (Symmetrel)	
G. Linazasoro	2000	Worsening of Parkinson's disease by citalopram	
T. E. Lackner	1997	Antiparkinsonian drug use evaluation in nursing facility residents	Artigo não disponível na íntegra.
A. Bottini Bonfanti, et al.	2009	[Apathy in Parkinson's disease. Impairment in quality of life]	
M. Hironishi; H. Miwa; T. Kondo	2002	Benefit of L-DOPA-without-DCI (decarboxylase inhibitor) therapy on wearing-off phenomenon in advanced stages of Parkinson's disease patients	
S. H. Jia; H. B. Chen; W. W. Zhang	2010	[Characteristics and influencing factors of non-motor symptoms in Parkinson's disease]	
S. J. Attila, et al.	2019	Characteristics of levodopa treatment in advanced Parkinson's disease in the experiences of the neurology clinics of Târgu Mure., Romania	
N. V. Karaban	2007	Clinical analysis of the efficiency of the pathogenetic therapy for patients with parkinsonism	
M. Bokor; A. Szentesi	2010	[The effect of Stalevo-dosing on quality of life of Parkinsonian patients with wearing-off]	
A. V. Nikitina; N. V. Fedorova	2013	[Impulsive-compulsive syndrome in Parkinson's disease]	
A. Lazaro Cebas, et al.	2015	Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel: Safety and Tolerability in Advanced Parkinson's Disease	
M. Garcia-Escrig; F. Bermejo Pareja; J. T. Fernandez Ponsati	1999	[Levodopa-induced psychosis in patients with idiopathic Parkinson disease]	
P. E. Bermejo, et al.	2013	Local effects of transdermal treatment with rotigotine	
	1998	Long-term effect of controlled-release carbidopa/levodopa in levodopa-na	

R. D. Sweet, et al.	1976	Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa.	
M. Michalowska; U. Fiszer; T. Szatanowski	2016	[Motor levodopa-induced complications in Parkinson's disease]	
A. Chitsaz, et al.	2007	Orthostatic hypotension in Iranian patients with Parkinson's disease	
A. Archie; P. Persoons; M. Vandenbulcke	2013	[The use of clozapine and levodopa for the treatment of persistent visual hallucinations and parkinsonism in Lewy body dementia]	
E. B. Forsaa, et al.	2010	A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease	Fornecer apenas dados sobre as características fisiopatológicas da doença de Parkinson
N. N. Dissanayaka, et al.	2010	Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors	
S. U. Qureshi, et al.	2012	Anxiety disorders, physical illnesses, and health care utilization in older male veterans with Parkinson disease and comorbid depression	
S. Happe; P. Ludemann; K. Berger	2002	The association between disease severity and sleep-related problems in patients with Parkinson's disease	
L. K. Tholfen, et al.	2017	Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease	
R. Fu, et al.	2016	Clinical characteristics of fatigued Parkinson's patients and the response to dopaminergic treatment	
J. Sachdeva, et al.	2014	Clinical profile of compulsive sexual behaviour and paraphilia in Parkinson's disease	
M. L. Wagner, et al.	1996	Complications of disease and therapy: a comparison of younger and older patients with Parkinson's disease	
P. de la Riva, et al.	2014	Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease	
L. K. Tholfen, et al.	2015	Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease	
M. Barichella, et al.	2017	Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice	

M. C. Garrett, et al.	1998	Does timing and dosage of levodopa modify drug-induced dyskinesias and motor fluctuations? A retrospective analysis
D. Bertucci Filho; H. A. Teive; L. C. Werneck	2007	Early-onset Parkinson's disease and depression
S. R. Kim; S. J. Chung; S. H. Yoo	2016	Factors contributing to malnutrition in patients with Parkinson's disease
C. A. Haaxma, et al.	2007	Gender differences in Parkinson's disease
A. Kummer; F. Cardoso; A. L. Teixeira	2010	Generalized anxiety disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease Transtorno de ansiedade generalizada e a Escala de Ansiedade de Hamilton na doença de Parkinson
J. C. Gomez-Esteban, et al.	2011	Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease
C. Conradt, et al.	2018	Increased Prevalence of Polyneuropathy in Parkinson's Disease Patients: An Observational Study
G. M. Pontone, et al.	2016	The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease
J. E. Alty, et al.	2009	Longitudinal study of the levodopa motor response in Parkinson's disease: relationship between cognitive decline and motor function
R. Cilia, et al.	2014	The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa
R. Erro, et al.	2016	The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study
P. Bago Rozankovic, et al.	2017	Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease comparing to normal aging
H. Zhang, et al.	2014	Non-motor symptoms in treated and untreated Chinese patients with early Parkinson's disease

M. Barichella, et al.	2013	Nutritional risk and gastrointestinal dysautonomia symptoms in Parkinson's disease outpatients hospitalised on a scheduled basis
M. D. Gjerstad, et al.	2008	Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time
U. Bonuccelli, et al.	2003	Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease
C. Buhmann, et al.	2017	Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy
H. A. Hanagasi, et al.	2011	Pain is common in Parkinson's disease
R. Cilia; E. Cereda, et al.	2015	Parkinson's disease beyond 20 years
O. Skogar, et al.	2012	Parkinson's disease patients' subjective descriptions of characteristics of chronic pain, sleeping patterns and health-related quality of life
A. Ayala, et al.	2017	Parkinson's Disease Severity at 3 Years Can Be Predicted from Non-Motor Symptoms at Baseline
M. J. Kelly, et al.	2019	Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study
M. Amboni, et al.	2015	Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study
D. Aarsland, et al.	1999	Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study
S. S. Cui, et al.	2017	Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease
T. Mishima, et al.	2017	The Prevalence of Constipation and Irritable Bowel Syndrome in Parkinson's Disease Patients According to Rome III Diagnostic Criteria
A. D. Ha, et al.	2011	The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism
S. Choudhury, et al.	2014	Profile of levodopa-induced dyskinesia in patients of Parkinson's disease: a record

		based study	
D. C. Velseboer, et al.	2013	Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD	
B. Galna, et al.	2015	Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype	
S. Holroyd; L. Currie; G. F. Wooten	2001	Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease	
A. Friedman; J. Sienkiewicz	1991	Psychotic complications of long-term levodopa treatment of Parkinson's disease	
G. Kiziltan, et al.	2007	Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease	
E. Goubault, et al.	2019	Remnants of Cardinal Symptoms of Parkinson's Disease, Not Dyskinesia, Are Problematic for Dyskinetic Patients Performing Activities of Daily Living	
S. Kipfer, et al.	2011	Resting tremor in Parkinson disease: a negative predictor of levodopa-induced dyskinesia	
P. Eusebi, et al.	2018	Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort	
C. Becker, et al.	2011	Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK	
J. Gan, et al.	2018	A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in shanghai and literature review	
J. T. Cavanaugh, et al.	2015	Toward Understanding Ambulatory Activity Decline in Parkinson Disease	
C. L. Go, et al.	2011	Untreated depressive symptoms among cognitively-intact, community dwelling Filipino patients with Parkinson disease	
S. Tomic, et al.. Kramaric	2017	What increases the risk of malnutrition in Parkinson's disease?	
E. B. Forsaa, et al.	2010	What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study	
S. R. De Luka, et al.	2014	When do the symptoms of autonomic nervous system malfunction appear in patients with Parkinson's disease?	

D. Caparros-Lefebvre, et al.	1995	Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease?	
G. Arabia, et al.	2007	Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease	Os dados são de familiares de pacientes com doença de Parkinson